

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

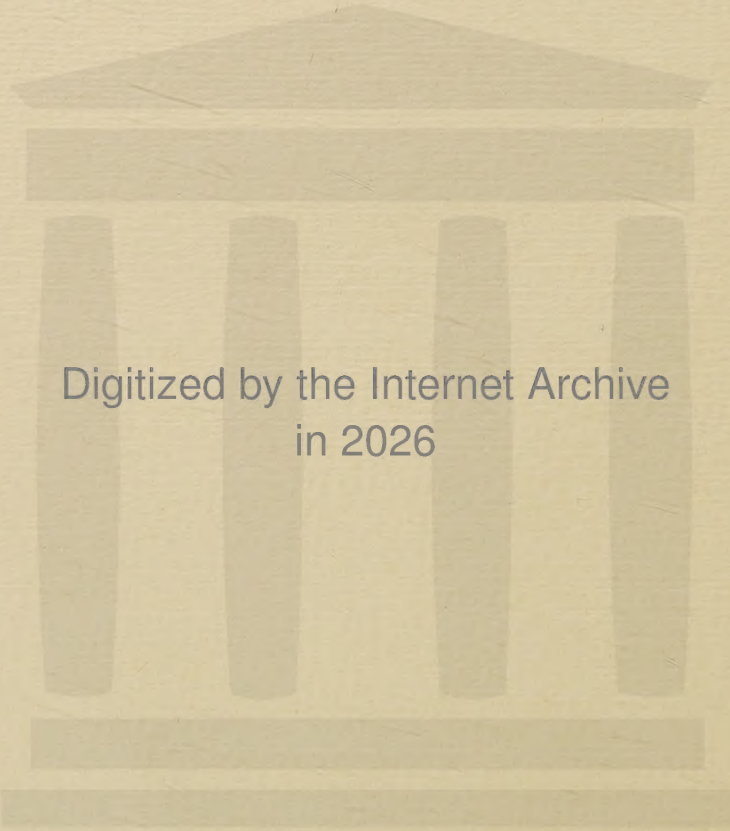
PAR

André CHASSAGNOL
né le 13 Juin 1935 à ROANNE (Loire)

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 19 Mars 1965

Contribution
à l'étude du chlorhydrate
d'amino 2 - méthyl 6 - heptanol 6
Sa place en médecine générale

Président : M. BERNARD-GRIFFITHS *Professeur*
Membres du Jury : M. BERGERON *Professeur*
M. JALLUT *Professeur Agrégé*
M. TOURNILHAC *Professeur Agrégé*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548623_0076

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

André CHASSAGNOL
né le 13 Juin 1935 à ROANNE (Loire)

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 19 Mars 1965

Contribution
à l'étude du chlorhydrate
d'amino 2 - méthyl 6 - heptanol 6

Sa place en médecine générale

Président : M. BERNARD-GRIFFITHS *Professeur*

Membres du Jury : M. BERGERON *Professeur*

M. JALLUT *Professeur Agrégé*

M. TOURNILHAC *Professeur Agrégé*

Doyen : R. CUVELIER

Directeur Honoraire : M. MERLE

Assesseur : M. COULET

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET,
MM. BUREAU, FOURNIER et GAUTHIER

I. Professeurs titulaires :

- MM. BARRIER. — Clinique Chirurgicale A.
BAUDON. — Clinique Obstétricale.
BERGERON. — Pathologie Médicale.
BERNARD-GRIFFITHS. — Clinique Médicale A.
COULET. — Botanique et Microbiologie.
CUVELIER. — Hydrologie et Climatologie.
DASTUGUE. — Chimie Biologique et Pharmacodynamie.
DAUPHIN. — Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.
GRAS. — Thérapeutique.
JACQUEMET. — Technique chirurgicale.
LATAIX. — Pathologie Chirurgicale.
MEYNIEL. — Biophysique médicale.
MOLINA. — Clinique Pneumo-phtisiologique.
PETIT. — Médecine Légale et Médecine Sociale.
POURRAT. — Matière Médicale.
ROUHER. — Clinique Ophthalmologique.
TERRASSE. — Clinique Médicale B.
THIEBLOT. — Physiologie.
TRONCHE. — Pharmacie Chimique.
TURCHINI. — Histologie et Embryologie.
VAURS. — Bactériologie et Hygiène.
WILLEMIN-CLOG. — Clinique Médicale Infantile.

II. Professeurs sans chaire :

- MM. BASTIDE. — Sciences Naturelles.
DUCHENE-MARULLAZ. — Physiologie.
FEBVRE. — Pharmacie Galénique.
GERMAIN. — Clinique Chirurgicale B.
POROT. — Neurologie et Psychiatrie.

III. Maîtres de Conférences agrégés :

- MM. ALFIERI. — Physique Médicale.
BERGER. — Chimie Analytique.
BOSSY. — Anatomie.
Mlle CHATONIER. — Chimie Minérale et Minéralogie.
MM. CLUZEL. — Bactériologie.
N. — Biochimie médicale.
DELAGE. — Anatomie pathologique.
Mmes GAILLARD. — Physique Pharmaceutique.
MOINADE. — Médecine Générale et Thérapeutique.
M. PIGNIDE. — Médecine générale.

IV. Agrégés :

- MM. CHAMPEIX. — Médecine Légale et Médecine du Travail.
FOURIER. — Orthopédie.
HOUDARD. — Chirurgie générale.
JALLUT. — Médecine Générale.
JANNY. — Neuro-Chirurgie.
MENUT. — Pédiatrie et Puériculture.
MERCIER. — Chirurgie Générale.
Mlle RAMPON. — Médecine Générale.
MM. RENARD. — Pneumo-phtisiologie.
TOURNILHAC. — Neurologie et Psychiatrie.

Secrétaire Principal de la Faculté : M. BERTHON.

Bibliothécaire universitaire : M. ARCHIMBAUD.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MA GRAND-MÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur BERNARD-GRIFFITHS

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier des Palmes Académiques

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse admiration et de notre très vive reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur BERGERON

Professeur de Pathologie Médicale

Médecin des Hôpitaux

Il a bien voulu juger de notre thèse. Qu'il nous permette de lui témoigner notre profonde et respectueuse gratitude pour son enseignement.

Monsieur le Professeur Agrégé JALLUT

Agrégé de Médecine Générale

Médecin Assistant des Hôpitaux

Il nous a fait l'honneur de bien vouloir juger de notre travail. Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre profonde et respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé TOURNILHAC

Agrégé de Neurologie et Psychiatrie

Médecin Assistant des Hôpitaux

Qu'il nous permette d'exprimer notre profond respect et notre gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger à notre jury de thèse.

A Monsieur le Docteur LÈRE
Ancien Interne des Hôpitaux
Ancien Chef de Clinique
Médecin-Chef de l'Hôpital

Nous lui adressons ici l'hommage de respectueuse et profonde gratitude pour l'aide qu'il nous a apportée et l'accueil qu'il nous a réservé pendant l'année passée dans son service où nous avons bénéficié de son expérience.

A MES MAÎTRES DU CENTRE HOSPITALIER DE VICHY

Monsieur le Docteur MONOD

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon

Médecin-Chef du Centre Hospitalier de Vichy

Monsieur le Docteur TARTINVILLE

Médecin Assistant du Centre Hospitalier

En témoignage de notre grande reconnaissance et de notre respectueux attachement.

*A tous mes Maîtres de la Faculté de Médecine
de Clermont-Ferrand
et du Centre Hospitalier de Vichy*

A tous mes Camarades de l'Internat de Vichy

A Monsieur le Docteur P. CHENET

Avec ma profonde gratitude et ma respectueuse reconnaissance.

SOMMAIRE

Introduction.

Présentation du produit.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU CHLORHYDRATE DE L'AMINO 2 - METHYL 6 - HEPTANOL 6

- I. Action sur l'appareil cardio-vasculaire.
- II. - Action défatigante.
- III. - Action désintoxicante et rajeunissante sur le système neuro-végétatif.

CHAPITRE II

DONNEES CLINIQUES ET RESULTATS THERAPEUTIQUES AU COURS DE CES DERNIERES ANNEES

- I. — Dans les Services de Cardiologie.
- II. — Heptaminol : traitement des asthénies.
- III. — Heptaminol en neuro-psychiatrie.
- IV. — Heptaminol en anesthésiologie.
- V. - Heptaminol en pédiatrie.

CHAPITRE III

DONNEES CLINIQUES ET RESULTATS THERAPEUTIQUES AU COURS DE L'EXPERIMENTATION PERSONNELLE

- I. — Heptaminol et affection cardio-vasculaire.
- II. — Effets de l'Heptaminol sur les états cachectiques.
- III. — Effets de l'Heptaminol sur les états prétoxiques et les toxicoses traités au cours de l'année 1964, dans le Service de Médecine infantile.
- IV. — Heptaminol et intoxications barbituriques aiguës.
- V. — Heptaminol et intoxication oxycarbonée.
- VI. — Heptaminol et intoxications médicamenteuses chroniques et aiguës diverses.
- VII. — Heptaminol et syndromes fonctionnels.

Conclusions.

Bibliographie.

INTRODUCTION

Ce travail est un essai pour dégager les indications de ce produit en médecine courante, c'est-à-dire en médecine générale.

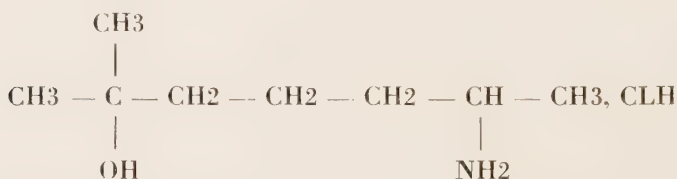
Ces indications sont tirées d'impressions cliniques, lesquelles sont recueillies au cours de l'emploi thérapeutique de l'Heptaminol chez divers malades d'un Service de Médecine générale.

Ces impressions sont étayées par tous les résultats cliniques et thérapeutiques, déjà constatés au cours de ces dernières années dans les Services de Cardiologie, de Phtisiologie, d'Anesthésie-Réanimation, de Neuro-psychiatrie, et en Pathologie infectieuse dans les Services de Pédiatrie.

Ces résultats, ainsi qu'on va le voir, ont été l'aboutissement logique des expérimentations pharmacologiques qui par leurs résultats encouragèrent les chercheurs.

PRÉSENTATION DU PRODUIT

L'*Heptaminol* ou Hept-a-myl est un amino-alcool aliphatique en C.7. C'est le chlorhydrate d'amino-2, méthyl-6, heptanol-6 : de formule développée :



Poids moléculaire : 181,5.

C'est un corps très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool froid, presque insoluble dans l'acétone et l'acétate d'éthyle, non hygroscopique.

Point de fusion (instantané) : 165-167°.

La marge de sécurité est considérable puisque la dose efficace est 1.000 fois inférieure à la dose toxique.

CHAPITRE I

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU CHLORHYDRATE DE L'AMINO 2-METHYL 6- HEPTANOL 6

I. — ACTIONS SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

1) *Action réanimatrice cardiaque; action neutralisante contre les effets toxiques de concentration élevée de CO_2 , sur le tissu nodal :*

--- Démonstration par CORABŒUF et BOISTEL (1953) au Laboratoire de Physiologie générale de la Sorbonne :

Sur les préparations de tissu nodal de chien, qui présente des analogies histologiques avec celui du cœur de l'homme, ces auteurs ont démontré, que maintenues en atmosphère d' O_2 pur se dégageant dans du liquide physiologique, le potentiel d'action enregistré entre l'intérieur et l'extérieur d'une fibre unique se présente sous la forme d'une variation mono-phasique de potentiel composé d'une phase initiale rapide, la pointe, et d'une phase en plateau beaucoup plus durable.

L'*Heptaminol* augmente l'amplitude du plateau, accélère légèrement le rythme et accroît la force contractile, ceci à des concentrations allant jusqu'à 1/1000, sans avoir constaté d'action toxique ou irréversible.

Une telle préparation, intoxiquée par le CO_2 (CO_2 : 80 % ; CO_2 : 20 %) voit une apparition de potentiels dédoublés jusqu'à un phénomène de « flutter ».

A ce stade, l'action de O_2 pur est inopérante — on réintoxique par le CO_2 à 20 % et l'adjonction à la préparation de l'*Heptaminol* provoque presque immédiatement l'apparition de faibles potentiels isolés, qui se régularisent bientôt pour prendre des caractères normaux.

La même expérience fut reprise avec succès, avec des fibres ne présentant aucune activité électrique.

L'action réanimatrice sur un cœur de chien arrêté depuis 2 à 3 minutes, par injections intracavitaires du produit à la dose de 5 mg/kg, fut constatée sur l'animal in-toto par le Professeur LOUBATIÈRES; de même sur un cœur de chien arrêté depuis 28 minutes, en association avec massage et respiration air-O₂, sans constater de fibrillation myocardique.

2) *L'action réanimatrice de l'Heptaminol* ne s'accompagne pas du phénomène de fibrillation cardiaque, ainsi qu'une large expérimentation poursuivie depuis plus de cinq ans l'a démontré. En quelques secondes le produit a permis de neutraliser les effets hypotoni-cardiaques et hypotenseurs tels que ceux de l'histamine.

Le 4052/RP (méthylamino 14 - méthyl 2 - pentadécanol 2) LOUBATIÈRES et BOUYARD 1952.

Le 4606/RP (méthyl 2 - dinéthylamino 14 - pentadécanol 2) LOUBATIÈRES et BOUYARD 1953.

Les barbituriques - l'hexaméthonium.

3) *Action dilatatrice des coronaires.*

Elle fut confirmée sur le cœur isolé perfusé du lapin, par MARSH et HERING (1951), chez le chien à thorax ouvert, maintenu en survie, où l'on vit le débit coronaire s'élever suivant la dose (2 à 10 mg en I.V.) de 75 à 200 %, l'effet se prolongeant ou s'estompant pendant 60 à 200 minutes.

4) *Action sur le débit cardiaque.*

Les actions sur le tonus, la force contractile du myocarde sur le débit coronaire, augmentent d'une façon sensiblement parallèle le débit cardiaque, conclusion qui est confirmée par les recherches de MARSH et HERING (1951).

5) *Action sur les électrocardiogrammes.*

Aucune action toxique ne fut relevée. Dans 50 % des cas, on note une légère accélération du rythme de 8 à 10 %. On note en plus une diminution du complexe auriculo-ventriculaire avec allongement relatif de la phase diastolique, une augmentation du voltage des accidents R et S en rapport avec l'accroissement de l'activité fonctionnelle du myocarde.

6) *Action sur les pressions cavitaires droites.*

Etudiée chez l'homme par la méthode des sondes intracardiaques, en introduisant le produit directement dans les cavités ventriculaires à raison de 2 cm³ d'une solution à 25 mg/cm³, cette action est objectivée par les résultats suivants :

— Chez les sujets à pression ventriculaire normale : 13-20 cm d'eau durant les 5, 10 et 15 premières minutes, celle-ci descend de 3, 4, 5 ou 7 cm d'eau, pour remonter à partir de la 30^e minute progressivement à son niveau initial.

— Chez les sujets à pression ventriculaire droite de 40 à 80 cm d'eau dans les cas étudiés (valvulites mitrales, sclérose pulmonaire chronique), l'abaissement peut atteindre en moins de 10 minutes 20 à 40 cm d'eau, pendant 30 à 45 minutes. L'effet s'estompe très lentement.

La chute est analogue (1 mg de digitaline pour 50 mg du produit) à celle produite par la digitaline, mais plus tardive et un peu moins prolongée; à cet égard, l'action de l'oubaine est moins durable et moins importante.

La théophylline-éthylène-diamine a une action beaucoup plus éphémère. Les diurétiques mercuriels ont une action également précoce et aussi profonde, mais durant 2 heures, contre 1 h 30 pour l'*Heptaminol*.

7) *Action respective sur les appareils cardiaques et vasculaires.*

Pour de faibles doses 1-2 mg/kg, l'action est surtout cardiaque :

— Force contractile augmentée de 100 à 200 % pendant 2 à 3 heures;

— Elévation de la T.A. pendant 8 à 10 minutes de 5 à 10 %.

A doses plus fortes 5-10 mg/kg I.V., l'action vasculotrope vient se surajouter à l'effet cardiaque. L'action du produit sur l'effecteur périphérique a été démontrée chez le chien anesthésié à l'hexaméthonium, donc aux organes effecteurs périphériques déconnectés des centres nerveux, ainsi que sur le muscle papillaire du chat, intoxiqué par l'hexaméthonium, dans le but de paralyser une synapse ganglionnaire éventuelle intra-myocardique (LOUBATIÈRES et SASSINE).

8) *Action de l'Heptaminol sur la diurèse.*

A la dose de 5 mg/kg I.V., la diurèse est accrue de 100 %, pendant plus d'une heure, par l'augmentation de la force de l'onde liquidienne pulsatile, qui se transmet par la voie des gros troncs artériels, jusqu'aux glomérules rénaux. Confirmation apportée par l'expérimentation clinique (GIRAUD, LOUBATIÈRES, LATOUR, 1950, MARSH et HERING, 1951).

9) *Addition des effets du produit et des digitaliques.*

Confirmation apportée par l'expérimentation clinique effectuée sur l'homme malade (GIRAUD, LOUBATIÈRES et LATOUR), (DUCHÉ, Hôpital St-Maurice, Paris, juillet 1961, extrait de l'Hôpital n° 750, pages 601-604).

II. — ACTION DÉFATIGANTE

— *Action sur les chronaxies nerveuses et musculaires chez le rat :*

Cette substance injectée sur un animal fatigué, c'est-à-dire aux chronaxies nerveuses augmentées, provoque un retour de celles-ci à la normale. A l'inverse, après injection de 6 à 30 mg d'Heptaminol, les chronaxies nerveuses s'élèvent moins et plus tardivement.

Il y a donc une action curative et préventive sur la fatigue, (CHAUCHARD), c'est ainsi que des rats n'ayant rien reçu nagent 22-34 minutes, puis coulent et sont noyés après 30 à 45 minutes. Ceux qui ont reçu en sous-cutané 25 mg du produit, pour 100 g de poids vif, nagent 46 à 60 minutes et se trouvent noyés après 70 minutes. Ceux qui ont reçu une injection à la même dose, puis 30 minutes après une deuxième injection, puis 30 minutes après mis à l'eau, nagent 85 minutes et se noient 90 à 95 minutes après (BILLON).

L'Heptaminol agit directement sur l'excitabilité neuromusculaire en favorisant un bilan potassique positif, en améliorant les chronaxies et en repolarisant les cellules (LABORIT, COIRAULT, GUIOT).

III. — ACTION DÉSINTOXICANTE ET RAJEUNISSANTE SUR LE SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

Elle est la conclusion de l'étude de la réaction histologique du système neuro-végétatif à l'égard de l'Heptaminol (Pro-

fesseur ANDREEV, D.D. IVANOV : « Données nouvelles sur la thérapie biogène en neuro-psychiatrie ». Travaux originaux de l'Université Kachtchenko à Moscou, 1964, pages 70-71, chapitre IV).

Ces auteurs et leur équipe procédèrent à une injection quotidienne par voie intramusculaire de 2 cc d'*Heptamyl*, dans la cuisse postérieure de cobayes, pendant 10 jours, et 2 jours après, sacrifièrent les animaux. Le tissu à étudier fut coloré selon la méthode de BICHOVSKI, de KHABANERO et de NISSL, et l'on constata des modifications morphologiques bien déterminées dans les neurones végétatifs :

— Stimulation des processus de différenciation cellulaire, se traduisant par une diminution des cellules de type neuroblastique.

— Modification du rapport nucléo-cytoplasmique au profit du noyau, par augmentation de la teneur en chromatine, agrandissant la surface du noyau.

— Les fibres sans myéline voient leurs contours soulignés, leur luminescence n'est pas du tout analogue à celle de la gaine de Schwann, ce qui semblerait assurer une meilleure conductibilité de l'influx nerveux.

— Réduction forte de l'accumulation de lipofuchsine et mélanine dans les neurones, en les faisant se grouper, dans la zone périnucléaire, et non dans les zones périphériques du protoplasme, ni dans les parties proximales des dendrites. Ces pigments se présentent sous la forme de petits amas homogènes et non de gros amas; et sont maintenus à la phase initiale de leur formation, donc présentant des caractères opposés à ceux que l'on rencontre au cours des altérations des neurones, soit par le vieillissement, ou par l'intoxication neuroleptiques ou éthylique.

Ces auteurs, qui avaient déjà constaté les propriétés protectrices contre les neuroleptiques (type aminasine) stimulantes et rajeunissantes, d'un hydrolysât d'albumine, conclurent pour l'*Heptamyl*, aux mêmes propriétés en l'étudiant par comparaison avec cet hydrolysât.

CHAPITRE II

DONNEES CLINIQUES ET RESULTATS THERAPEUTIQUES AU COURS DE CES DERNIERES ANNEES

A) DANS LES SERVICES DE CARDIOLOGIE

1) *Action du produit sur la pression des cavités droites de l'homme* (LANGERON, GIARD, ROUTIER, *Lille, Presse Médicale* 65, n° 55, 10-7-1957, page 1287).

Ces auteurs injectent 10 cm³ d'*Heptaminol* chez des malades présentant une I.V.D. soit dans l'oreillette droite, soit dans le ventricule droit, soit dans l'artère pulmonaire, soit dans les capillaires pulmonaires. Ils enregistrent simultanément l'électrocardiogramme et la courbe de pression instantanée. Ils constatent : une diminution de 20 à 40 % de la pression systolique dans 85 % des cas, au bout de 2 à 10 minutes, pendant 15 minutes. Réinjection ensuite :

— pas de variation ou peu, avec le même effet sans incident de la pression diastolique,

— pas d'action sur le rythme cardiaque,

— phénomènes fugaces de vaso-dilatation : troubles vertigineux, et dans les 2/3 des cas, rougeur de la face, suivant 1 à 2 minutes,

— aucun incident, ni accident malgré l'injection de doses importantes directement dans les cavités droites.

Ils concluent à l'action hypotensive des cavités droites, certaine et importante, chute de tension due à une vaso-dilatation pulmonaire et périphérique.

2) *Action sur l'insuffisance cardiaque grave* (PERNOT, *Presse Médicale*, 22-2-1964, pages 515-516).

11 cas ont été étudiés dont 7 présentaient une insuffisance ventriculaire droite secondaire à une broncho-pneumopathie chronique. L'amélioration clinique a été considérable et rapide, confirmant l'action hypotensive de l'*Heptaminol*, sur la pression artérielle pulmonaire. La régression des signes d'insuffisance cardiaque paraît avoir été plus rapide que celle que l'on obtient à l'aide de la thérapeutique habituelle isolée, cela confirme donc son action synergique avec la digitale.

Dans tous les cas, le rythme cardiaque s'est ralenti et les extra-systoles ont disparu, lorsqu'elles étaient présentes, du fait de l'action antifibrillante ventriculaire de l'*Heptaminol*. Ce bloc auriculo-ventriculaire du premier degré a en partie régressé, malgré la prescription de digitale. Sur l'E.E.G. les signes d'insuffisance coronarienne ont en grande partie régressé dans deux cas.

Dans tous les cas la pression veineuse est rapidement revenue à la normale, alors que la tension artérielle est restée stable. La dyspnée diminue, et la diurèse augmente considérablement en peu de jours, semble-t-il plus rapidement et d'une façon plus importante, que dans la série témoin qui n'a pas reçu d'*Heptaminol*.

La posologie employée était de 6 comprimés par jour pendant 15 à 30 jours.

3) *En thérapeutique cardiaque.*

LANGERON et ROUTIER de Lille, dans un extrait de la *Presse Médicale* n° 59, 4-8-56, pages 1371-1372, rapportent des travaux d'expérimentation clinique, dont les résultats sont comparables à ceux de la publication de 1957, déjà cités au paragraphe 1 de ce chapitre. Trois ans plus tard ces mêmes résultats et d'autres complémentaires sont publiés dans le *Bruxelles Médical* n° 361 du 9-61 et n° 40 du 8-10-61 par CLOETENS, de MEIY, DERNIER de l'Institut Médico-Chirurgical d'Anderlecht à Bruxelles. Ces auteurs rapportent que :

1) Dans les cas normaux où la pression veineuse était normale avant l'injection du produit, celle-là baisse légèrement avec un phénomène de rebond ultérieur après l'injection; que cette pression baisse d'autant plus qu'elle est anormalement plus élevée.

2) *Action sur la T.A.:*

La maxima des hypertendus n'est pas influencée, même

si cette médication est prise pendant des mois et est relevée à la normale en cas d'hypotension d'origine vagotonique, consécutive aux affections digestives et nerveuses.

3) *Variation de la vitesse circulatoire :*

Dans les cas pathologiques où elle était trop lente, l'accélération peut atteindre 41 à 44 %, et est toujours de règle.

4) *Modification du pouls artériel :*

Après une courte période d'accélération minime, qui le plus souvent n'amène aucun phénomène subjectif désagréable, le chiffre initial est retrouvé, la plupart du temps, au bout de 5 minutes, et jamais au bout de plus de 10 minutes.

5) *Modifications électrocardiographiques.*

— Normalisation de l'onde T : 1 minute après l'injection, persistant 20 minutes, et se généralisant dans la plupart des dérivations précordiales.

— Les petites diminutions du voltage du complexe rapide « QRS » se normalisent, dans les précordiales gauches et droites, au bout de 20 minutes après l'injection intraveineuse.

Dans tous les cas, les modifications de l'E.C.G. ont toujours précédé les effets cliniques déjà précités.

— Chez une patiente de 72 ans, présentant une sclérose artérielle, une hypertension systolo-diastolique, des antécédents d'O.A.P. et d'asthme cardiaque, montrait à l'E.C.G. avant l'injection : une très forte tendance à l'allodromie, un bigéminisme intermittent au V4-V5-AVL, 1 minute et 5 minutes après :

— Stabilisation du complexe du bloc de branche gauche.

— Disparition de l'allodromie et bigéminisme.

-- Le P.Q. n'est pas allongé.

20 minutes après : réapparition de l'allodromie, mais moins marquée ; à remarquer qu'il s'agit ici de la dose unique.

Ces auteurs concluent de leur expérimentation clinique que l'*Heptamyl* est un tonicardiaque, en même temps qu'un tonique circulatoire excellent.

4) *Résultats cliniques en pratique chirurgicale.*

C. BOURGEOIS, *Médecine et Hygiène*, n° 512, 15-8-1961, page 606.

L'*Heptamyl* fut employé pendant deux ans dans le Service d'Urologie du Professeur COUVELAIRE, préventivement à l'intervention chez des déficients cardio-vasculaires, au début de l'anesthésie et aux premiers signes de choc, à la dose de 3-4 ampoules en I.V. ou en perfusion; il conclut: « Le malade qui a reçu de l'*Heptamyl* a un cœur qui se comporte comme si les causes habituelles de fatigue cardiaque étaient devenues inoffensives pour le myocarde, à qui la médication semble conférer une immunité à la fatigue ».

5) *En réanimation cardio-vasculaire.*

PERNOT, PICCARD, SILVAN. Extraits des comptes rendus des Journées de Réanimation médico-chirurgicales, Nancy, 25 et 26 mai 1962.

Ces auteurs ont utilisé ce produit pendant 5 ans, à la dose de 2 à 4 ampoules, associé ou non aux sérums glucosés hypertoniques à 10 ou 30 % par voie I.V. Le Professeur SANTY de Lyon, l'utilise même en injection intramyocardique en chirurgie cardiaque.

Ces auteurs l'employèrent donc largement, chez tous les malades dont l'état cardio-vasculaire s'est avéré déficient, ou seulement suspect, lors du bilan préalable, chez les sujets âgés, obèses et les insuffisants respiratoires chroniques. Par ailleurs, nombre d'incidents et de complications postopératoires en particulier chez les cardiaques reconnus, ont été heureusement influencés par son administration à dose suffisante. Ce produit ne saurait se substituer aux amines vasopressives dans les grands accidents de collapsus, ni aux digitaliques dont il renforce d'ailleurs l'action et en protège dans une large mesure les signes « d'imprégnation », dans l'insuffisance ventriculaire gauche en particulier. Son action fut heureuse d'une façon indiscutable dans les accidents cardiaques droits. Ils ont toujours remarqué l'absence de toxicité de l'*Heptaminol*.

6) *Emploi en association avec la digitale.*

DUCHÉ, Hôpital Saint-Maurice, *Hôpital*, n° 750, juillet 1954, pages 601 à 604.

Cet auteur s'est fondé sur la propriété détoxicante sur le muscle cardiaque en défixant la digitoxine, propriété de l'*Heptaminol*, bien mise en évidence par DERNIER et CLOETENS. Cet auteur avait remarqué chez un grand nombre de malades qui avaient été en milieu hospitalier, parfaitement équilibrés avec les 50 gouttes classiques par semaine, après leur sortie, une tendance à augmenter de leur propre initiative, les quantités de digitaliques, sous des prétextes divers (œdème maléolaire, essoufflement, etc.), au départ, la substitution à 5 gouttes de digitaline par 3 comprimés d'*Heptamyl* par jour ou une injection I.M. de 5 cc une ou deux fois par semaine, améliore de beaucoup ces malades, qui proclamèrent un bien-être supérieur; alors systématiquement fut faite la réduction de 50 %, de la prescription digitalique, chez ceux qui avaient moins de 70 pulsations à la minute, en substituant l'*Heptamyl*, ceci selon deux méthodes :

— La première : Réduction de moitié du nombre de jours où la digitaline était prescrite, et remplacement les autres jours par le produit.

— La deuxième : Réduction de moitié de la quantité quotidienne de digitaline et adjonction d'*Heptamyl*. Cette deuxième méthode donna des résultats plus satisfaisants. Il apparut que les résultats cliniques furent très encourageants, que ce produit est un grand tonicardiaque, son pouvoir se plaçant entre ceux de la digitaline et l'oubaïne.

L'insuffisance ventriculaire gauche et la tachy-arythmie complète sont réduites avec la substitution de moitié de la prescription de digitalique par l'*Heptamyl*.

La poursuite du traitement observée pendant 6 à 8 mois, sans le moindre signe d'intolérance, ni de moindre efficacité, l'auteur conclut qu'en cardiologie courante, le produit doit prendre dès maintenant une place de premier plan.

7) *Emploi du produit dans l'insuffisance coronaire.*

VINCENZI G. CULTRERA, A. SANSON, Institut de Clinique générale, Université de Padoue, Pr A. DALLA VOLTA, *Archivio di Patologia et Clinica Medica* (Bologne), vol. XXXIX, fasc. III, 1963, page 219.

116 cas furent traités dont :

— 49 cas d'angine de poitrine,

— 33 cas de sclérose myocardique,

— 13 cas de lésions vasculaires ou cardiopathies congénitales,

— 21 cas d'infarctus du myocarde avec altération primaire de la repolarisation.

Le traitement alla de 35 à 540 jours, d'une efficacité constante, sans signe de toxicité.

Les résultats électrocardiographiques ont été :

— Excellents, avec disparition totale des altérations de la repolarisation : 9 % des cas.

— Bons : 37 % des cas.

— Modestes : 34 % des cas.

— Insatisfaisants : 20 % des cas, ceux-ci comportant des lésions valvulaires et cardiopathies congénitales.

8) *Traitement des myocardites émétiennes différées.*

FROMENTIN, AZAIS, RIBERY, ROSSAZA. Communication Soc. de Médecine militaire française, 9-5-1963.

Trois cas de myocardite par éméline, alors que la série émétiennne était déjà achevée depuis une dizaine à une vingtaine de jours, furent très favorablement influencés par l'*Heptamyl*, en accord avec BOYRE, beaucoup plus que lorsqu'on utilisait les analeptiques majeurs et les extraits surrénaux.

9) *Traitement des insuffisants respiratoires âgés.*

Mme P. LAFFLY, *Thérapie*, tome VII, novembre-décembre 1962, page 1251, Service du Docteur VIGNALON, Hôpital d'Ivry.

Chez les bronchites chroniques, asthénies, intoxiqués, au bout d'un mois de traitement par l'*Heptaminol* à la dose de 750 mg par jour per os, l'auteur a enregistré une augmentation de :

— 44,9 % de la capacité vitale,

— 30,7 % du volume respiratoire maximum par seconde. (Epreuve de TIFFENEAU).

— 55,6 % de la ventilation minute.

Avec une amélioration de la course diaphragmatique et une facilitation de l'effort.

Par ailleurs, selon le Docteur PÉLISSIER de Paris, cette activité myocardique et antidyspnéisante du produit, chez les cœurs pulmonaires chroniques, s'est avérée indiscutable, soit l'*Heptamyl* employé seul, soit en association avec les digitalliques, ou avec ouabaine-cortisoniques.

Pour 6 détreesses respiratoires en phase terminale, un seul est décédé, et les 5 autres, bien que dans un mauvais état fonctionnel, survivent, pour 2 d'entre eux depuis près de 3 ans, et pour les 3 autres depuis plus de 2 ans.

Tous les cas moins avancés, mais déjà en défaillance cardiaque droite, avec une dyspnée importante, virent leur état s'améliorer beaucoup.

Cinq observations particulièrement démonstratives par l'ancienneté et la gravité des cas, d'insuffisance respiratoire chronique sont rapportées par FAVEZ (*Praxis*, n° 6145, 147, 8-2-1962. Clinique Sylvana à Lausanne. Professeur A. VANNOTI, Suisse).

L'amélioration de la dyspnée au repos et à l'effort a été suffisante pour rendre à ces malades qui étaient grabataires, une certaine liberté de mouvement, grâce au goutte-à-goutte intraveineux d'*Heptaminol* (500 mg dans 200 cm³ de sérum glucosé à 5 %, s'écoulant en quelques heures).

B) HEPTAMINOL : TRAITEMENT DES ASTHÉNIES

1) *Asthénie des sportifs.*

A) BEURRIER, dans un extrait du *Bulletin du Ski*, n° 4, juillet 1957, rappelle les résultats de l'étude expérimentale de la fatigue :

— Il semble exister des toxines de fatigue qui agiraient à la façon des poisons curarisants sur la plaque motrice.

— Accumulation de l'acide lactique dans le muscle et le sang, en partant du taux initial au repos de 0,015 %, allant après un travail intensif jusqu'à 2 ‰, avec une forte chute de la réserve alcaline, le pH variant peu.

— Perte de potassium intracellulaire proportionnelle à la libération d'énergie, puis restauration lors du repos, nécessitant un apport d'énergie (glucose énergétique).

L'auteur expose toutes les formes de fatigue, avec leur étude par des tests de fatigues classiques, et propose un traitement prophylactique par un entraînement progressif, et un traitement curatif par l'*Heptaminol*, comparé avec les traitements habituels, oxygénothérapie, vitaminothérapie, absorption de glucose A.T.P., analeptiques (solucamphre) diurétiques et amphétaminiques, dans les accidents de surmenage chronique.

Il conclut de l'emploi de l'*Heptaminol* : ce produit agit sur :

- la fatigue musculaire générale, par action défatigante cellulaire et augmentation du potentiel d'action de la cellule dont il favorise les échanges avec son milieu,

- les accidents de surmenage aigu, en agissant comme analeptique cardio-respiratoire,

- l'anoxie cardiaque et tissulaire par excès de CO_2 , par augmentation du débit cardiaque et dilatation des coronaires, assurant une meilleure oxygénation du muscle cardiaque,

- les troubles de surmenage chronique, en facilitant l'élimination rénale par ses propriétés diurétiques et en luttant contre la fatigue nerveuse, par ses propriétés psychotoniques.

Ce produit n'a jamais présenté ni accoutumance, ni excitation, ni dépression consécutive, ni troubles du sommeil, dont on sait qu'il représente un moyen de récupération indispensable en cas de surmenage.

B) ION CORCONDILAS, lors d'une publication sur l'étude de la fatigue et de son traitement, aboutit aux mêmes résultats lors du test, et à l'action heureuse, curative de ce produit, et note après injection de l'*Heptaminol*, chez des sujets au repos :

- 9 améliorations des tracés sur 10 intensité-durée, établies à l'aide du rhéotome électronique, ensuite il note les effets du produit sur les sujets fatigués, en étudiant par la même méthode que précédemment : sur 9 sujets :

- 7 améliorations nettes des tracés,

- 1 amélioration satisfaisante,

- 1 résultat contradictoire suivant qu'il s'agisse :

- des fibres longues (amélioration),
- des fibres courtes (résultat réservé),

il conclut à son action préventive et défatigante.

HIELY : section de Provence, n° 139, 3^e trimestre 1959, page 25, rapporte les mêmes conclusions, ainsi que VOLTZ, *Gazette des Hôpitaux*; KAPOYANOPOULOS, *Archives Médicales* (Athènes), janvier 1962; MERLEN, *Médecine, Education physique et Sports*, 1960, 1^{er} trimestre, page 17; DELAUNAY en 1958.

2) *Asthénies : suites des cures thermales.*

— ACCART (Chatel-Guyon), *Semaine des Hôpitaux*, n° 28, 22-3-1957, employa des doses faibles du produit (150-200 mg per os en comprimés) chez 50 cas, lors des asthénies gênantes pour la cure, en la faisant interrompre dès les premiers jours, au deuxième septénaire et au troisième, puis lors des asthénies postcure. Il nota l'effet bienfaisant avec dissipation de la dépression ou de l'apathie, avec reprise de l'énergie psychomotrice et une sensation de bien-être.

— VERNIN, *Hôpital*, n° 728, mai 1962, page 461, observe les mêmes effets de l'*Heptaminol*, sur 116 cas, 48 hommes et 68 femmes, dans la cure thermique de Bourbon-l'Archambault.

3) *Fatigue nerveuse.*

— CHAUCHARD et MAZOUÉ en 1958, 1959 et en 1960, écrivent dans la *Presse Médicale* n° 13, t. 18 et n° 43, t. 68, « que lors des expérimentations de basse fréquence, celles-ci sont, selon certains modes d'action, soit des facteurs de fatigue, soit des facteurs équilibrants sur les centres nerveux ». Ils retrouvèrent au cours de ce travail l'effet préventif et curatif de l'*Heptaminol* vis-à-vis de la fatigue nerveuse.

Ce travail fut exploité par G. et M. DEBROISE au Centre antipoliomyélitique de Rennes (*Semaine des Hôpitaux*, n° 38-39, août 1960, pages 2174-2175).

Ces auteurs ont étudié l'action de ce produit chez un poliomyélitique dont ils connaissaient parfaitement les réactions musculaires.

Ils ont noté, après traitement par l'*Heptaminol*, des contractions musculaires, que leurs examens antérieurs n'avaient

jamais permis de mettre en évidence, quelles qu'aient été la technique et la patience employées. Cette action bienfaisante existait seulement lorsque le malade était sous l'influence de l'*Heptamyl*. L'amélioration du tonus général persistait plus longtemps.

4) *Fatigues d'origines diverses.*

— *Asthénie psychique des alcooliques.*

KAMMERER, DOREY et COLLARD, Communication à la Réunion de Psychiatrie de l'Est, 3 décembre 1960.

Ces auteurs n'ont pas obtenu d'amélioration notable de l'asthénie psychique. Mais bien que le produit ne soit pas un psycho-tonique vrai, on pourrait objecter la faible posologie : 150 mg par jour. Par contre, avec la même posologie, ils notèrent sur 24 éthyliques chroniques, comparés avec des témoins, une reprise beaucoup plus rapide de l'activité, une disparition plus rapide de l'asthénie, un raccourcissement appréciable de la convalescence.

— *Asthénie des maladies infectieuses.*

Le produit est indiqué comme le médicament à associer à la thérapeutique antibiotique et anti-inflammatoire par WAREMBOURG et DUCLOUX (*Le Mouvement Thérapeutique*, n° 5, 6^e année, 1961, page 201).

— *Asthénie due au traitement émétiné.*

BOYRE, thèse Bordeaux 1958, substitue à la strychnine, classiquement employée, l'*Heptamyl*, au cours des traitements émétinés de l'amibiase et obtient des résultats supérieurs et favorables.

— *Asthénie nerveuse constatée au cours de certaines carences sexuelles.*

LANDRY (Reims, U.M.F.I.A., n° 2, 1964, pages 61-67) extrait de 150 observations où il avait associé au traitement des carences sexuelles, avec un succès remarquable, ce produit, 8 cas particulièrement démonstratifs, où dans leurs analyses il note :

— Chez les déficients sexuels, rendus indifférents à l'acte sexuel par les sédatifs hypnotiques, neuroleptiques dont ils abusaient, pour se libérer de leurs complexes anxieux, aggravant ainsi leur carence et leur dépression nerveuse, d'abord

une détoxication de ces produits, et en même temps qu'une disparition de l'asthénie neuro-psychique, la reprise rapide des fonctions sexuelles.

Chez de tels malades, l'usage du chlorhydrate d'*Heptaminol* conforte l'action de la thérapeutique agissant sur le parasymphatique pelvien dilatateur, facilitant l'érection et la relaxation indispensable à l'exercice des fonctions sexuelles.

C) HEPTAMINOL EN NEURO-PSYCHIATRIE

Les incidents et les accidents, survenant au cours des traitements par les neuroleptiques, sont depuis longtemps connus, à tel point que l'on a décrit ce que l'on appelle le syndrome neuroleptique. Il devenait par conséquent très important d'opposer à ce syndrome des correcteurs qui puissent faire bénéficier les malades de tous les avantages du traitement neuroleptique, sans inconvénient en retour.

1° C'est ainsi qu'à la chute de tension artérielle, la bradycardie et les lipothymies, donc incidents cardio-vasculaires, on essaya d'opposer les tonicardiaques et les extraits surrénaux. L'*Heptamyl* essayé donna des résultats plus qu'encourageants par la durée d'action (BORENSTEIN, DABBAH, BARE, *Ann. Méd. Psychol.*, tome 2, n° 4, avril 1956, page 557.

2° FOUKS, LAINE et PAGAUD, *Ann. Méd. Psychol.*, tome 2, n° 5, décembre 1956, page 880, signalent en plus que l'*Heptaminol* s'est montré bien supérieur aux amphétamines, auxquelles ils ont renoncé, pour dissiper l'asthénie, l'apathie, la dépression, relever le tonus énergétique et psychique, accroître la résistance à la fatigue, activer les fonctions psychomotrices, inciter au travail, stimuler l'appétit.

Les malades en ressentent un bien-être et sont régularisés en quelque sorte. Ces auteurs utilisent 200 à 1.000 mg par jour, en trois prises, réparties le matin, midi et 16 heures. Tout ceci fut retrouvé par ROBIN, *Génie Médical*, mai 1957.

3° LE GUILLANT et ses collaborateurs, *Ann. Médicales Psychol.*, tome 1, n° 2, février 1957, page 329.

Ces auteurs firent une étude comparative de divers correcteurs de syndrome neuroleptique, étude portée sur l'*Heptamyl*, le Mératran, l'Artane et le Maxiton. De leurs appré-

ciations générales, en conclusion de leur travail, il ressort :

— une variabilité des effets selon chaque correcteur par rapport à la dominante pathologique du syndrome, de l'intensité de ce syndrome, bien que des formes légères s'avèrent résistantes, au contraire, des formes intenses;

l'épuisement de l'action bienfaisante de l'*Heptamyl* est le plus tardif et le plus partiel, et le seul produit dont on peut élever les doses sans crainte;

— l'Artane et l'*Heptamyl*, séparément ou associés, agissent surtout et bien dans les formes à prédominance psychomotrice. Les amphétamines seraient plus indiquées dans les formes à prédominance psychique, bien que leur indication doit être limitée, du fait d'effets secondaires à titre de nervosité et d'insomnie, d'un retour de l'anxiété qui se reflètent très bien d'ailleurs dans les épreuves psychotechniques.

4° Dans l'*Ouest Médical*, 16^e année, n° 6, 25-3-1963, pages 315-317, FAVENNEC, dans un travail, Service du Docteur SIZARET à l'Hôpital Psychiatrique de Rennes, décrit ce produit comme un puissant correcteur des effets cardio-vasculaires et de l'apragmatisme, avec signes de la série parkinsonienne, lors du syndrome neuroleptique (Le NIR, thèse 1958 à Nantes).

5° LIABOT et VIGNOT, *Ann. Médic. Psychol.*, tome 2, n° 2, juillet 1958, page 319, utilisent ce produit comme prémédication et, parfois comme traitement curatif, avant, pendant et après certaines techniques choquantes de pratique neurologique et psychiatrique telles que :

- la sismothérapie;
- les techniques de sacco-radiculographies, par substances opaques, hydro-solubles résorbables;
- les oxygéno-méningo-insufflations.

Pendant 20 mois, où ces auteurs inclurent systématiquement ce produit dans la préparation à ces techniques, ils obtinrent avec une constance jamais prise en défaut, un effet antichoc des plus remarquables, par sa rapidité d'action et la prolongation de son effet.

6° LUTZ-JAEHN et SCHAEZEL, *Progrès Médical*, 87, n° 1, 10-1-1951, utilisèrent ce produit comme adjuvant dans le trai-

tement de l'éthylisme chronique, et dans ses accidents aigus avec succès, pour combattre l'asthénie et les défaillances cardio-vasculaires.

7° Les résultats des travaux de l'Université Kachtchenko à Moscou, concernant la thérapie biogène en neuro-psychiatrie, communiqués par le Professeur ANDREEV, recourent et confirment tous les résultats cités plus haut. Cet auteur et ses collaborateurs ont observé :

— non seulement l'effet préventif ou curatif du parkinsonisme, de la dépression, de l'asthénie, des vagues précordiales, cortège habituel du syndrome neuroleptique après des traitements à l'Aminasine, la Stelasine-Departine;

— mais encore une quadruple augmentation des effets bénéfiques de ces neuroleptiques;

— en outre, une malade qui présentait une triple toxicose par l'Aminasine, l'éthylisme et l'endotoxicose spécifique de la schizophrénie, fut améliorée d'une façon spectaculaire par l'*Heptamyl*, administré à fortes doses par voie intramusculaire, par le Professeur B.A. TCHOVINA.

D) HEPTAMINOL EN ANESTHÉSIOLOGIE

1) *En réanimation cardio-vasculaire.*

PERNOT, S.M. PICARD, A. SILVAIN. Extraits des comptes rendus de Journées de Réanimation Médico-Chirurgicale, Nancy, 25-26 mai 1962.

Leurs travaux et leurs résultats sont déjà cités dans le 1^{er} chapitre qui traite des résultats de l'emploi de ce produit en cardiologie. Ce n'est ici qu'un rappel pour être complet.

2) L. SERRE. *Acta de l'Institut d'Anesthésiologie*, V, 1956, page 149.

L'auteur rapporte d'abord un rappel d'ensemble des propriétés pharmacodynamiques, puis des observations personnelles. Le collapsus cardiovasculaire aigu, rapidement réversible, grâce à l'*Heptamyl*, chocs nerveux purs, chocs hémorragiques, chocs mixtes, collapsus cardiovasculaires médicamenteux (accidents d'anesthésie). Cas particuliers à rétention de CO².

L'auteur conclut à la puissante action réanimatrice de l'*Heptamyl*.

3) Mme M. MANDAR. *Extrait des Cahiers d'Anesthésiologie*, n° 3, tome 12, 64.

L'auteur étudie les effets de ce produit au cours des anesthésies, pour les opérations de chirurgie pulmonaire. Dans ce type de chirurgie, il s'agit de malades, souvent insuffisants respiratoires, et de très nombreux facteurs, qu'il est difficile de distinguer les uns des autres, contribuent au déséquilibre cardiovasculaire postopératoire. Après une analyse de ces facteurs, l'auteur rapporte 29 cas, pour lesquels la courbe tensionnelle postopératoire immédiate fut établie. Dans tous ces cas, l'*Heptamyl* avait été administré par voie intraveineuse, en deux injections de 250 mg : la première avant d'extuber le malade, la deuxième après l'extubation, les deux injections étant séparées par un intervalle de 10 à 12 minutes; l'anesthésie avait été obtenue par l'association penthio-barbital, 5-tubocurarine et pethidine, le malade respirant à parties égales un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote.

Dans tous ces cas, le déséquilibre cardiovasculaire fut évité ou réversible rapidement, les malades opérés furent améliorés, tant par l'action toni-cardiaque et vasculaire, que par l'action défatigante et centrale, qui permit d'observer des réveils avec un retour parfait et lucide de la conscience.

E) HEPTAMINOL EN PÉDIATRIE

CHRISTIAENS, DEHAENE, B. BONTE et P. LEFEBVRE, dans plusieurs communications, dont notamment *Pédiatrie*, XIV, n° 7, 1959, pages 723-732, *Annales de Pédiatrie*, 37^e année, 7, 24-1-1960, utilisèrent ce produit par voie intraveineuse, comme thérapeutique d'urgence, des états infectieux sévères, chez le nourrisson et l'enfant, tels que par exemple des bronchopneumonies graves.

L'efficacité du produit fut remarquable, surtout en tant que puissant régénérateur myocardio-circulatoire.

GODEFROY A. et ASTIER P. (Dreux), *Gazette Médicale de France*, 2-9-62, page 2581, ont repris ce problème, sous un angle plus pratique.

Ils utilisèrent ce produit par voie intratibiale, au cours du traitement des infections graves du nourrisson.

Ce traitement fut le suivant dans 23 cas traités (pneumopathies et encéphalites à virus) :

Dans 250 à 500 ml de sérum glucosé-isotonique à 5 % :

— Pénicilline 1.500.000 à 3.000.000 d'unités.

— Terramycine 20 mg/kg pour 24 heures.

— *Heptamyl* 3 à 6 ml.

avec 1/2 ampoule, 1 à 4 fois selon l'état, d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

Il y eut 2 décès, chez 2 enfants moribonds, atteints d'encéphalite, arrivés en état de coma profond.

Les 21 guérisons furent complètes, sans séquelle.

Tous ces auteurs attribuent à l'*Heptaminol* le premier mérite de faire passer « le cap difficile des premières heures ».

Le nourrisson en péril immédiat de mort, est ainsi maintenu en vie, et la médication antibiotique a le temps d'agir.

CHAPITRE III

DONNEES CLINIQUES ET RESULTATS THERAPEUTIQUES DE L'EXPERIMENTATION PERSONNELLE

I

Heptaminol et affections cardio-vasculaires

Madame G..., hospitalisée du 10 au 25-9-1964.

Cette malade à l'entrée présentait un collapsus cardio-vasculaire grave. La tension artérielle et le pouls étaient imprenables, le visage très cyanosé. La conscience était relativement conservée. L'auscultation cardiaque révélait une tachy-arythmie inchofrable et le reste d'un examen clinique rapide mettait en évidence un œdème des membres inférieurs violacé et une infiltration diffuse de tous les téguments.

Nous avons pratiqué d'urgence une injection intraveineuse d'une ampoule de Cédilamide et une ampoule d'*Heptamyl*, quelques instants après le pouls était mieux perçu. L'examen clinique poursuivi montrait un signe de Murphy net, une hépatomégalie douloureuse, et l'interrogatoire révélait en même temps qu'une insuffisance ventriculaire droite, un passé vésiculaire sans lithias visible radiologiquement, et un état sub-fébrile.

Une perfusion intraveineuse de sérum glucosé hypertonique à 30 % 250 cc avec adjonction de 2 ampoules de Terramycine, 1 ampoule de Sodothiol-Atropine et 10 cc d'*Heptamyl* est installée. On fait à titre de starter 1 injection de 1 ampoule de Néosynéphrine et de Micorene par voie intramusculaire et on met la malade sous oxygène. Trois heures après la tension artérielle est à 10/6, le pouls est à 90, mais très irrégulier. A minuit la malade signale un point de côté thoracique qu'elle avait, paraît-il, depuis la veille et d'apparition brutale. La suspicion d'embolie pulmonaire est évoquée et on héparine la malade. Le lendemain et les jours suivants, la tension artérielle s'est maintenue à 11/7 et on applique le traitement suivant : Digitaliques, anticoagulants, antibiotiques, Néosynéphrine 30 gouttes trois fois par jour et *Heptamyl* 10 cc par voie intramusculaire.

Les examens biologiques montrèrent un diabète discret et la cyanose disparaît en même temps que la fonte des œdèmes avec une diurèse de 1 l 1/2 par jour, bien que la malade refuse

de boire. Mais on constate une certaine mélanodermie qui avec le petit diabète et l'hépatomégalie dure, évoquent une Hémochromatose.

La malade sort le 25, soit 15 jours après, très améliorée en état de se mouvoir par ses propres moyens, alors que bien avant son hospitalisation, une asthénie intense avec dépression psychique, la maintenait au lit dans sa chambre d'hôtel.

Dans ce cas, nous voyons l'effet réanimateur cardio-vasculaire de l'*Heptaminol*, son action anti-asthénique et secondairement psychotonique.

L'effet réanimateur est dû à l'action myocardiotonique et vasculotrope pour « remonter » la tension artérielle et assurer un travail du cœur correct, dont les cavités droites encombrées, surchargées et insuffisantes sur le plan fonctionnel, ont été soulagées par la déplétion rapide qu'a réalisée ce médicament, en agissant par une vaso-dilatation de la petite circulation.

L'action synergique des digitaliques et protectrice dans une certaine mesure de « l'imprégnation digitalique » a été vérifiée dans ce cas, où l'on vit rapidement le rythme cardiaque se normaliser et se régulariser, sans que la cupule digitalique ne soit apparue sur les tracés électrocardiographiques, ni que les troubles digestifs se soient manifestés. En outre, nous avons assisté après la phase aiguë, à une reprise spectaculaire du tonus général.

Madame G..., 71 ans, hospitalisée du 5-10 au 9-11-1964.

Cette malade est atteinte d'une tachy-arythmie complète par fibrillation auriculaire, et d'une hypertrophie du ventricule gauche, ainsi qu'en témoigne le tracé électrographique. Les membres inférieurs sont infiltrés et la dyspnée apparaît à l'effort et en orthostatisme.

Cette malade reçoit :

- Digitaline : 10 gouttes par jour;
- *Heptamyl* : 9 comprimés par jour;
- Diurilix : 1 comprimé par jour; et
- Sirop de Potassium : 2 C. à soupe par jour.

Le 8-10 : le rythme est régulier, est retombé à 80.

La digitaline, seule, est réduite à 5 gouttes.

Dans les jours qui suivent, le rythme est passé à 60, puis remonte vers 75.

Le 22-10 : vu l'amélioration on arrête les digitaliques, qu'on remplace par 10 gouttes de Cedilanide pro die.

Du 1 au 8 novembre, le traitement ne comprend aucun digitalique, seul l'*Heptamyl* est administré et l'on espace le diurétique. Le rythme cardiaque est stabilisé, l'amélioration de l'état général est nette avec disparition de la dyspnée d'effort et de l'infiltration aqueuse des téguments.

La malade sort avec un traitement d'entretien et les prescriptions hygiéniques et diététiques habituelles.

La régularisation rapide du rythme cardiaque, l'arrêt précoce des digitaliques, l'amélioration rapide de l'état cardiaque, qui filait vers la décompensation, sont ici une preuve de l'action synergique des digitaliques de l'*Heptamyl* et de ses propriétés tonocardiaques. En outre, il faut remarquer l'action synergique des diurétiques de ce produit, qui dans ce cas, comme dans les autres observés par rapport à des malades témoins, augmente nettement la diurèse tant souhaitée chez les insuffisants cardiaques.

Madame P..., 71 ans, hospitalisée du 2-8 au 29-8.

Il s'agit d'une insuffisance cardiaque globale avec dyspnée d'effort, toux, cyanose, hépatomégalie de 3 travers de doigts, douloureuse avec léger reflux hépato-jugulaire et léger œdème des membres inférieurs.

La malade est anxieuse, et ajoute sûrement à son syndrome une note de dystonie neuro-végétative.

Son traitement a été le suivant : *Heptamyl*, 3 ampoules par jour en intramusculaire, réparties dans la journée, pendant tout son séjour.

— Diurilix, les quatre premiers jours, puis

— Diamox, les 5 jours qui suivirent, avec Sirop de Potassium.

— Digitaline 15 gouttes pendant les 12 premiers jours, puis mise à 5 gouttes de digitaliques, diurétiques en cure discontinue, et

— *Heptamyl*, 6 comprimés par jour en 2 fois.

Il nous a été frappant de constater qu'on ait eu une amélioration extrêmement sensible, permettant un traitement d'entretien à domicile, aussi rapidement en ayant pratiqué l'arrêt des diurétiques très tôt, et une réduction des 2/3 de la dose des digitaliques.

Nous constatons encore ici l'effet synergique des digitaliques et des diurétiques de ce produit.

Madame J..., 73 ans, hospitalisée du 28-6 au 12-7-1964.

Cette personne est entrée dans le Service avec le diagnostic clinique de son médecin de « spasme cérébral ».

Un électro-encéphalogramme pratiqué montra une souffrance vasculaire temporale gauche. L'électrocardiogramme mit en évidence une fibrillation auriculaire.

La tension artérielle est à 17/10.

Le traitement pratiqué consiste en : Digitaline, 2 comprimés par jour.

— Solurutine-Papavérine, 3 comprimés midi et soir.

— *Heptamyl*, 5 cc en intramusculaire matin et soir, pendant 10 jours, puis 6 comprimés par jour.

Les céphalées, la psychasthénie intense, l'angoisse, la fibrillation auriculaire ont cédé en quelques jours. La malade se sentant revivre, d'après ses propres mots, regagne son domicile.

Une semaine après, elle est réadmise pour artérite du membre inférieur droit, où le traitement vaso-dilatateur habituel en même temps que l'*Heptamyl* est appliqué, après un court séjour, elle regagne à nouveau son domicile. Son état général excellent retrouvé peu après les premiers jours de son hospitalisation s'est conservé.

Les mêmes remarques concernant l'effet du produit sur le rythme cardiaque, en association avec le digitalique, nous paraissent ici s'imposer.

Cette malade vasculaire artérielle, si l'on peut s'exprimer ainsi, a offert une amélioration rapide de son état, confirmant l'effet vasculotrope du produit, qu'ont mis en évidence LOUBATIÈRES et SASSINE.

Madame C..., 29 ans, hospitalisée du 13-4-1964 au 29-4-1964.

Cette malade est entrée pour un syndrome d'embolie pulmonaire postopératoire avec état de choc. Une perfusion de sérum glucosé isotonique contenant Héparine 400 mg, Terramycine, 2 ampoules, *Heptamyl*, 2 ampoules, est pratiquée immédiatement. Dans la journée l'état de choc est rapidement annihilé, et deux jours après la fièvre qui était à 40° à l'entrée tombe à 38°; les signes douloureux thoraciques et les signes auscultatoires disparaissent.

L'*Heptamyl* est donné sous la forme de 6 comprimés par jour, l'Héparine remplacée par le Pindione à 1 comprimé, la température s'est normalisée très rapidement, l'état général est redevenu satisfaisant très rapidement aussi : disparition complète de l'insomnie, de l'angoisse, de l'asthénie.

La malade quitte le Service 16 jours après son entrée, hospitalisation qui nous paraît dans ce cas relativement raccourcie.

Elle est réadmise 2 jours, 2 mois après, pour un contrôle clinique et biologique, et rejoint son domicile en excellent état général.

Quel rôle a joué l'*Heptamyl* dans l'action rapidement efficace de cette thérapeutique ? Il faut remarquer qu'il a été le seul tonicardiaque employé pour lever l'état de choc du début, et qu'il y a pleinement réussi; qu'ensuite la convalescence a été très courte, la reprise d'un état général correct ayant été rapide; on connaît les propriétés défatigantes du produit et son action d'augmenter les résistances de l'organisme pour passer le cap difficile des premières heures, en attendant l'heure du rôle des antibiotiques et des anticoagulants.

Peut-on attribuer au produit un effet préventif des grands accidents mortels de l'embolie pulmonaire ? C'est une question très difficile : en effet, la pathogénie de ces accidents est complexe et semble être expliquée aussi bien, selon les cas, par les réactions nerveuses réflexes et vaso-motrices provoquées par l'embolie, que par le rôle de l'obstruction mécanique de l'artère pulmonaire. Si le rôle de cette obstruction peut être retenu, le rôle de l'*Heptamyl* est alors facile à envisager puisqu'il est prouvé qu'il réalise dès son administration intraveineuse une vasodilatation des artères pulmonaires, levant donc dans une certaine mesure cette obstruction.

Il faut rappeler ici, avec LERICHE, FONTAINE et PASCALIS, que le facteur mécanique, dans plus de la moitié des cas, reste en cause (*Journal de Chirurgie*, 1940, 56, 65-77, et *Presse Médicale*, 1940, 48, 390-391).

Madame V..., 60 ans, hospitalisée du 19-5 au 28-5-1964.

La patiente a fait de nombreux séjours au Centre Hospitalier pour divers troubles de l'appareil locomoteur, oculaire, digestif, sans qu'on ait jamais pu mettre en évidence quelque organocité.

Ce dernier séjour est justifié par une arythmie complète à 90 par fibrillation auriculaire avec un important retentissement fonctionnel : essoufflement, palpitations, angoisse, tendance dépressive, aucune des causes classiques n'est retrouvée et l'on évoque les discrètes lésions du myocarde auriculaire, fréquentes après la cinquantaine.

La malade est traitée par :

— Aeylanide, 2 comprimés.

— Neutraphylline-Papavérine-phénobarbital, 2 suppositoires par jour.

- Buscopan, 1 comprimé par jour.
- Natisédine, 2 comprimés par jour.
- *Heptamyl*, 1 ampoule en intramusculaire matin et soir.

En quelques jours la malade ne se plaint plus de rien, sa tension artérielle se maintient à 15/8, son état général est satisfaisant et le rythme cardiaque s'est normalisé à 75.

Elle quitte alors le Service.

Ici, l'on retrouve l'effet synergique des digitaliques déjà décrit, l'action tonicardiaque et vasculotrope générale.

II

Effets de l'Heptaminol sur les états cachectiques

Madame D..., 56 ans, entrée le 2-6-1964, décédée le 18-9-1964.

Quatre mois auparavant la malade a été hospitalisée dans le Service pour un ictus apoplectique secondaire à une métastase cérébrale d'une néoformation pulmonaire, qui plus tard s'est révélée être à son tour une métastase d'une tumeur maligne du sigmoïde. Quelques jours avant son entrée actuelle, cette malade, qui était devenue grabataire, souffrait atrocement, malgré les prises de Palfium, de métastases vertébrales objectivées radiologiquement sous la forme d'un tassement important de D7 et D12. Elle arriva dans le Service, anarthrique, en état de sub-occlusion, semi-comateuse, décharnée, le tout offrant le tableau d'une cachexie terminale.

A son arrivée, on procède à une aspiration gastrique et à la mise en place de perfusions quotidiennes de réhydratation, contenant l'*Heptamyl* à la dose de 10 cc par flacon de 500 cc. En plus, elle reçut par voie intramusculaire : Durabolin 25, 1 injection tous les 5 jours, 1/2 ampoule de Dolosal associée à 1/2 ampoule de Phénergan matin et soir. 48 heures après, l'aspiration ayant fait son office, le transit intestinal s'étant un peu rétabli, on fait prendre à la malade 3 comp. d'*Heptamyl*, les perfusions sont poursuivies. Au bout de 10 jours, la malade présente un bien meilleur aspect et ne souffre presque plus. Elle reçoit alors en perfusion intraveineuse du Trophysan simple plus 10 cc d'*Heptamyl* par jour. Nous avons assisté alors à une transformation progressive de son état, à tel point qu'au bout des 3 semaines suivantes, cette malade paraît avoir repris goût à la vie, s'exprime un peu, présente un tonus général presque normal, un teint normal; les forces segmentaires sont redevenues presque comparables à celles d'une personne de son âge en pleine santé.

Elle est mise dans une annexe du Service, son état ne justifiant qu'un traitement d'entretien et des soins de nursing. La malade garda un excellent état général pendant 3 mois et s'est éteinte doucement le 18-9-1964.

Nous considérons que ce produit, ajouté aux perfusions intraveineuses, évita dans une certaine mesure les accidents de surcharge liquidienne de la petite circulation, qu'on aurait pu être en droit de redouter, permettant ainsi sa réhydratation et la nutrition. Il n'est pas moins certain aussi que l'action défatigante et psychotonique de cette thérapeutique a été renforcée sinon induite par ce produit qui possède en propre cette action même, ce qui a permis à cette grande malade d'avoir une vie relativement confortable jusqu'à l'exitus.

Madame G..., 50 ans, hospitalisée le 11-7-1964.

Cette malade subit il y a 2 ans l'ablation chirurgicale du sein gauche avec curage ganglionnaire, pour tumeur maligne.

A son entrée, elle présente un état de dénutrition et de déshydratation extrême, avec un important retentissement psychique avec manifestations dépressives et d'anxiété. Elle est aussi atteinte de lombalgies, sans qu'on ait pu mettre en évidence biologiquement et radiologiquement une métastase osseuse.

En outre, il s'agit d'une éthylique ancienne.

Elle reçut des transfusions sanguines iso-groupes pour corriger une anémie importante, des antalgiques banaux, les vitamines du groupe B, Strychnal BI et Durabolin, on adjoigna *Heptamyl* 10 cc en I.M. du 10 mai au 4 juin, puis en comprimés à raison de 3 comprimés matin et soir. L'amélioration de son état fut constante et progressive, si bien qu'elle sortit du Service dans un état satisfaisant, pour rentrer chez elle où elle a repris ses activités habituelles.

Là aussi, l'action réanimatrice en quelque sorte de tout le traitement fut potentialisée par le produit et ceci rapidement, sans qu'on ait d'incidents secondaires.

Madame M..., 79 ans, hospitalisée du 22-4 au 1^{er} mai 1964.

On note chez elle un mauvais état général avec amaigrissement important, dénutrition, par carence alimentaire secondaire à une anorexie mentale.

Cette malade présente une arthrose généralisée dont elle majore les signes subjectifs, une douleur hépato-vésiculaire, alléguant une lithias cholédocienne ancienne. Le premier jour, elle reçoit une perfusion intraveineuse de Soluté glucosé isotonique 500 cc avec 1 ampoule d'*Heptamyl*, 1 ampoule de Sodothiol-atropine et 2 ampoules de Terramycine. Le deuxième jour, le syndrome vésiculaire a cédé et l'on prescrit :

Norbiline, 2 ampoules buvables le matin, Placentafil en injection intramusculaire, *Heptamyl*, 5 cc en I.M. matin et soir, Nozinan faible, 4 comprimés par jour. L'amélioration est alors très nette, la malade sort du Service pour aller en maison de repos.

Il faut remarquer la brièveté du séjour avec la reprise rapide du tonus général, de l'appétit, des forces de la malade qui déclara un bien-être dès le quatrième jour de l'hospitalisation.

Madame G..., 79 ans, hospitalisée du 7-6 au 22-9-1964.

Il s'agit d'une hypertendue artérielle entrant pour hématomé, chez qui l'interrogatoire révéla qu'il s'agissait d'un épistaxis déglutiti rejeté; les examens montrèrent une anémie importante, un syndrome de déshydratation intense, une artérite bilatérale, un diabète type I, une tachy-arythmie complète à 110 par fibrillation auriculaire avec hypertrophie ventriculaire gauche.

Le traitement comprit des transfusions iso-groupes, une prescription de Solutrutine-Nicyl-Papavérine et de Digitaline à 1 comprimé tous les 2 jours, *Heptamyl* 10 cc en I.M. en 2 fois pendant huit jours, puis 6 comprimés en 2 prises par jour, Coenzyme A et Dolipol 3 comprimés, Dédyl, et injections intra-artérielles de Xylocaïne + Priscol.

Après une phase d'amélioration extrêmement nette chez cette malade très maigre, opposante et psychasthénique, le 12 juillet elle présente un épisode pulmonaire infectieux sur un scléromphysème ancien, nécessitant la corticothérapie avec couverture d'antibiotiques, d'antigastriques, en continuant le traitement déjà institué, ceci jusqu'au 10 août. À partir de cette date, la malade est tonique, coopérante, « elle respire la joie de vivre » d'après ses propres termes. Le 22 septembre, elle regagne son domicile où elle vit seule. Un mois plus tard son fils nous donne d'excellentes nouvelles. La malade a continué chez elle un traitement d'entretien, comportant seulement le régime pour son diabète, digitaline 1 comprimé tous les 4 jours, *Heptamyl* 6 comprimés par jour.

La tension artérielle au cours de son séjour s'est toujours maintenue à 18/10, et le pouls était en quelques jours descendu à 80, quoique encore un peu irrégulier.

On remarque donc qu'ici l'*Heptamyl* n'augmente pas la maxima de cette hypertendue, qu'il facilite l'action du digitalique, sans que la malade ne présente de signes d'imprégnation, qu'il agit comme psychotonique, et tonique général la remettant sur pied, en association avec la thérapeutique vaso-dilatatrice, corrective du diabète, ceci en l'espace de quatre mois, alors que cette malade provenait d'un hospice de vieillards où elle était grabataire.

Madame C..., hospitalisée du 14-4 au 9-5-1964.

Cette malade entre pour un syndrome vésiculaire douloureux

permanent, avec vomissements biliaires, état fébrile. Son état général est lamentable : cachexie, psychasthénie, anxiété, dys-neurotonie végétative importante. Ses antécédents sont chargés. 25 ans plus tôt, elle présentait une tuberculose pulmonaire, qui actuellement ne donne aucun signe clinique radiologique et biologique d'évolutivité.

Le 1^{er} jour, le traitement a consisté en une perfusion par voie intraveineuse d'un soluté glucosé isotonique de 500 cc + 2 ampoules de Terramycine + 2 ampoules de Sodothiol-Atropine. Les 2 jours suivants, amélioration et disparition du syndrome vésiculaire. Le 3^e jour et pendant 15 jours consécutifs, le même traitement est continué avec adjonction de 2 ampoules d'*Heptamyl*, et 4 comprimés de Nozinan faible en raison de son anxiété.

L'état général s'améliore rapidement. La malade est plus tonique et le 23^e jour s'alimente normalement. Les perfusions sont arrêtées, tandis qu'elle reçoit en intramusculaire des extraits hépatiques et *Heptamyl* 10 cc par jour en 2 fois.

Quatre jours après, la malade a repris les forces nécessaires pour se mouvoir elle-même, et rentre chez elle avec un traitement d'entretien ambulatoire.

Il est remarquable qu'en trois semaines cette malade ait bénéficié d'un tel résultat.

Ainsi que l'ont montré LANGERON et ROUTIER, l'*Heptamyl*, en accroissant la vitesse circulatoire, en permettant une meilleure irrigation de tous les organes, apporte à ceux-ci une augmentation des échanges métaboliques, une meilleure assimilation des substances médicamenteuses qui exercent alors leur action à plein rendement, une potentialisation en quelque sorte de la thérapeutique, s'ajoutant d'ailleurs aux actions défatigantes et réanimatrices propres à ce produit.

III

Effets de l'Heptaminol sur les états prétoxiques et les toxicoses traités au cours de l'année 1964 dans le Service de Médecine Infantile

Depuis quatre ans environ, le Docteur MONOD, Médecin-Chef du Service, fait utiliser ce produit systématiquement dans ces cas-là de la manière suivante, à la place du solucamphre qu'il employait de la même manière auparavant.

Heptamyl 2 cc dans la perfusion veineuse ou sous-cutanée, contenant le cocktail de réhydratation avec 1 ampoule de cortine 125, des facteurs vitaminiques, pour 300 cc de liquide et ceci tous les 600 cc.

Puis une fois que l'état général, les dangers de collapsus cardio-vasculaires sont écartés, l'*Heptamyl* est injecté par voie intramusculaire, les matins (2 cc) et 1 ampoule de cortine 125 les soirs.

C'est ainsi qu'en comparant les durées moyennes de séjour et par suite les vitesses de reprise, de poids, d'un état général satisfaisant, ramenant l'enfant aux soins maternels habituels, l'on voit un meilleur résultat entre par exemple 1954 et 1964 :

1° Les prétoxiques en 1954 firent une moyenne de séjour de 9 jours dans le Service, alors qu'en 1964 le séjour ne fut que de 7 jours, et ceux-ci avec à leur sortie, aucun soin particulier de convalescence.

2° Les neurotoxiques sévères firent un séjour en moyenne de 21 jours en 1954 et 11 jours seulement en 1964, sans qu'on ait eu à déplorer quelques séquelles, ni à adjoindre un traitement particulier lors de la convalescence.

Cette réduction du temps d'hospitalisation, témoin du succès de la thérapeutique et par suite de l'*Heptamyl*, puisque c'est le seul médicament qui en a remplacé un autre, dans la même composition du cocktail employé ces années-là, s'explique par l'action préventive et curative du collapsus des 1^o ou premières heures; en plus la vitesse circulatoire étant accrue par le produit, les quantités liquidiennes des perfusions passent plus facilement dans la circulation et sont assimilées plus rapidement, l'ensemble concourant ainsi à une tension artérielle correcte, et à une action plus rapide de la thérapeutique.

IV

Heptaminol et intoxications barbituriques aiguës

Mademoiselle B..., 31 ans, hospitalisée du 18-9-64 au 26-9-64.
Cette malade présentait le matin du 18 septembre un coma

vigil, après ingestion d'une quantité qu'on ne put déterminer, de capsules de Nembutal à 30 mg. Elle reçut 3 flacons de 250 cc de sérum bicarbonaté à 14 %, contenant chacun 10 cc d'*Heptamyl*. On assiste en début d'après-midi à un réveil rapide sans céphalée, ni obnubilation, sans altération de l'état général. Le lendemain, on constate qu'il s'agit d'une thyroïdectomisée, faisant depuis 16 ans des crises de tétanie à répétition, souffrant d'un énorme complexe d'infériorité et d'une grande instabilité caractérielle.

Le traitement suivant lui a été administré : Calcibronat intraveineux, Equanil et Nozinan, *Heptamyl*, 6 comprimés par jour. L'état physique donne toute satisfaction et la malade quitte le Service huit jours après, mais son désir de récidiver sa tentative d'autolyse nous fait conseiller à sa famille et à son médecin de l'orienter dans un établissement spécialisé.

Il est à remarquer la rapidité du réveil et l'absence de toutes complications.

Mademoiselle L..., 17 ans 1/2, hospitalisée du 2-12 au 4-12-64.

Elle est reçue à 6 h 30 du matin en coma carus, avec aréflexie cornéenne, pupilles en myosis, après ingestion dans la nuit de 15 comprimés de Médomine. La jeune malade reçoit un sérum bicarbonaté à 14 %, 250 cc avec 3 ampoules de Chophytol et 2 ampoules d'*Heptamyl* en 3 heures.

Elle se réveille ensuite et gémit doucement. 2 autres perfusions identiques et 500 cc de glucosé isotonique avec 2 ampoules d'*Heptamyl* sont passées dans le reste de la journée. La malade passe une nuit très calme et est rendue le lendemain à sa famille, son état physique étant satisfaisant et son psychisme n'inspirant aucune inquiétude.

On remarque ici que cette jeune fille a ingéré 10 fois la dose thérapeutique de Médomine. On peut donc penser que là aussi le réveil fut obtenu rapidement et ceci sans apparition de complications.

Madame L..., hospitalisée du 31-10-1964 au 2-11-1964.

Cette malade est reçue pour coma carus le 31-10-1964 à 17 h 30, après ingestion le matin de 40 comprimés d'Eunoctal à 10 cg. Elle ne présente aucun trouble respiratoire. Tension artérielle : 8/6. Hyperthermie à 38°.

Elle reçoit en perfusion intraveineuse le cocktail suivant : Sérum bicarbonaté à 14 %, 250 cc auquel il est ajouté *Heptamyl* 2 ampoules, Chophytol 3 ampoules, Hydrosol polyvitaminé 2 ampoules, Terramycine 1 ampoule 1 h après : 2 cocktails identiques (à 24 h ébauche de réflexe cornéen), à 3 h début de sortie du coma, elle reçoit un troisième cocktail identique, à

8 h quatrième cocktail identique, à 10 h conscience totale retrouvée, mais agitation psycho-motrice. Arrêt des perfusions. Pyrexie à 38,2°.

Elle reçoit une injection intramusculaire de Dihydrostreptomycine-Bipénicilline. La journée se termine calmement, la nuit se passe très bien, mais le matin du 2, devant son agressivité qui s'est déclarée brusquement et intensément, on la transfère à l'hôpital psychiatrique d'Yzeure.

Cette malade a ingéré presque 4 fois les doses de 1,50 g, maximum employé au cours des cures de sommeil. Son coma a duré seulement 17 heures et n'a jamais donné d'inquiétude, ceci avec une posologie de sérum bicarbonaté 3 à 4 fois moindre que la posologie courante.

Essai d'interprétation de l'effet réanimateur de l'Heptamyl au cours d'intoxications aiguës aux barbituriques

Nous verrons que cet effet est multiple et complexe, que chaque action envisagée complète et facilite celle qu'on étudie à l'analyse.

Ce produit possède un effet détoxiquant spécifique puissant, confirmé déjà par l'étude des réactions histologiques du système nerveux (travaux d'ANDREEV et IVANOV à l'Université Kachtchenko de Moscou), confirmé aussi par les résultats cliniques brillants de ces auteurs et ces quelques observations : un réveil rapide, non suivi de troubles même les plus bénins.

L'effet préventif des accidents cardio-vasculaires, pulmonaires toujours imprévisibles au cours du coma barbiturique est indéniable. Cet effet est expliqué si l'on se remémore la pathogénie de ces accidents et si l'on se souvient des propriétés pharmacologiques de l'*Heptaminol*. En effet, on sait que les barbituriques induisent une inhibition des phosphatases cérébrales, un degré non négligeable d'anoxie cérébrale, anoxie responsable, par l'excitation vagale provoquée, de l'arrêt cardiaque et du laryngospasme (SLOAN, 1950).

Les travaux de PRIME et GAY en 1959 montrèrent expérimentalement que 50 mg de penthotal injectés dans une préparation cœur-poumons élèvent la pression dans l'oreillette droite de 0 à 17 cm d'eau avec dépression aortique de 85 à 50 mm de mercure. Par conséquent les troubles cardiaques sont aussi le fait d'une hypertension des cavités droites et d'une dépression des cavités gauches.

Or, les résultats pharmacologiques rappelés au début de ce travail, ont démontré que l'*Heptamyl* en possédant des propriétés cardio et vasculotropes, corrigeait les collapsus cardio-vasculaires, augmentait donc la tension artérielle de la grande circulation, abaissait les pressions anormalement élevées de la petite circulation par vaso-dilatation pulmonaire périphérique; donc ce produit évite et corrige, quand ils se produisent, les déséquilibres circulatoires. En plus, on sait qu'il améliore la circulation coronarienne, diminue la sensibilité du myocarde à l'hypoxie et à l'hypercapnie, effet donc neutralisant responsable de l'hypertonie vagale.

Nous savons aussi les effets toxiques sur le parenchyme rénal des sérums bicarbonatés, et des barbituriques — or, dans les travaux russes, et nos observations, nous n'avons jamais constaté d'anurie, comme complication immédiate, ni une augmentation des taux d'urée sanguine, ni de cytologie urinaire anormale.

Ces résultats s'expliquent par tout d'abord le maintien, grâce au produit d'une tension artérielle correcte, qui permettant une irrigation convenable des reins, autorise l'activité normale de la diurèse, activité accrue par deux faits : les propriétés propres du produit, l'élimination rapide des barbituriques provoquée par l'alcalinisation des urines.

Il s'en suit donc que l'*Heptamyl* est un médicament à la fois spécifique et symptomatique des intoxications barbituriques.

V

Heptaminol et intoxication oxycarbonée

Madame L..., 68 ans, hospitalisée du 17 au 25-11-1964.

Trouvée chez elle dans un coma profond, effondrée sur le carrelage de sa cuisine, elle est hospitalisée d'urgence dans le Service.

A l'entrée elle présente un état d'obnubilation, de confusion mentale, un faciès carminé, une hypertonie des 2 membres supérieurs avec phénomène de roue dentée, une hyperréflexivité des membres inférieurs avec hyperesthésie généralisée, des tremblements fins et menus des extrémités, une sensation de frisson.

La tension artérielle est à 12/6, et on entend à l'auscultation cardiaque un souffle systolique irradiant dans l'aisselle. L'hypothèse d'un accident vasculaire cérébral et d'une intoxication oxycarbonée est évoquée et l'on prescrit immédiatement une perfusion intraveineuse de : Sérum glucosé hypertonique à 30 %, 250 cc avec Xylocaïne 20 cc à 1 % sans adrénaline, *Heptamyl* 10 cc, Chophytol 2 ampoules. Oxygénothérapie, cerveau chauffant, Artane dès la déglutition possible 1/2 c à renouveler 1 fois.

Une recherche de CO dans le sang est demandée. Dans la matinée nous recevons le résultat; le taux de saturation du sang veineux est de 53 %.

Trois autres flacons de même composition, où l'on ajoute dans chaque une ampoule de Cytochrome C, sont perfusés et l'oxygénothérapie continuée.

La conscience est retrouvée dans l'après-midi et la malade refuse d'avaler les demi-comprimés d'Artane. Le lendemain, la malade est complètement rétablie et ne présente plus aucun signe de la série parkinsonienne. Dans les jours qui suivent le bon état général retrouvé est conservé et elle quitte le Service le 25-11-1964.

Madame V..., 69 ans, hospitalisée le 10 avril 1964.

Cette malade est entrée dans le Service avec le diagnostic d'intoxication accidentelle à l'oxyde de carbone.

Le coma est profond, le visage carminé. La tension artérielle est à 10 1/2, avec une minima inaudible. Le pouls est filant, petit, rapide.

Nous fûmes obligés de dénuder la veine basilique pour mettre en place une perfusion glucosée isotonique de 500 cc, avec en plus 3 ampoules d'*Heptamyl*. On pratique l'oxygénothérapie et une injection par voie intramusculaire de Néosynéphrine. Deux heures après se produit un collapsus cardio-vasculaire avec une maxima de la tension artérielle à 2. Les 150 cc restants de la perfusion sont alors passés dans la circulation à plein canal. 5 minutes après la tension artérielle est à 11/9. On fait suivre un sérum glucosé hypertonique à 10 %, avec 2 ampoules d'*Heptamyl*, 1 ampoule de Cédilanide et 1 ampoule d'Hémisuccinate d'hydrocortisone. Mais par un hasard inexplicable et malheureux, ce dernier litre est terminé en 3 heures. La malade aussitôt est atteinte d'un œdème aigu du poumon traité par la mise en position assise, les jambes pendantes, 1 cg de Morphine et une ampoule de Théophylline par voie intraveineuse. En 5 minutes la malade est soulagée efficacement. 1 heure après une troisième perfusion de 1 litre de glucosé hypertonique à 10 % avec adjonction de 2 ampoules d'*Heptamyl*, de 1 ampoule de Cédilanide, de 1 ampoule de Cytochrome C est installée.

Les suites de cet accident sont bonnes. Le lendemain matin de son arrivée l'état général est excellent, mais la malade reste un peu confuse, mais sans désorientation temporo-spatiale. Quelques heures après, son psychisme a retrouvé son intégrité, mais il subsiste une grande asthénie. La malade refuse de marcher. 4 amponles d'*Heptamyl* par voie intramusculaire sont injectées en 2 fois par jour. 10 jours après en plus de ce même traitement, on fait pratiquer une série de séances de rééducation. La malade se sent plus tonique, plus forte et fait quelques pas.

Il ne subsiste aucune séquelle pulmonaire, psychique et neurologique.

Quelques jours après cette malade en excellente condition physique est transférée à l'annexe des convalescents, où elle subit avec succès d'ailleurs un traitement pour un ulcus duodénal.

Il est probable dans ce dernier cas, connaissant les propriétés hypotensives sur la circulation pulmonaire et les cavités cardiaques droites, de ce produit, que les 1250 mg administrés l'ont protégée de cette surcharge liquidienne accidentelle, au cours d'une intoxication oxycarbonée (le taux de saturation était de 37 %) qui aurait dû déterminer un œdème du poumon suraigu avec exitus.

Dans le premier cas, comme dans celui-ci, l'action de l'*Heptamyl*, action adjuvante à celle du reste de la thérapeutique, mais précieuse est certaine. PASSA dans l'*Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 25-258, écrit à propos du traitement des intoxications oxycarbonées : « L'analeptique idéal devrait assurer une oxygénation tissulaire normale, une décongestion du poumon, une irrigation élective du cœur, des reins et des centres nerveux, au moyen d'un débit cardiaque moyen, sans excès de déperdition de glycogène myocardique, d'une circulation satisfaisant l'irrigation des zones les plus éloignées et à l'action des réflexes vaso-moteurs et d'une ventilation pulmonaire profonde et de rythme normal ». Or, ainsi qu'il en est fait mention déjà à plusieurs reprises, l'*Heptamyl* est bien cet analeptique augmentant la circulation coronarienne, accélérant la vitesse circulatoire, décongestionnant la circulation pulmonaire, permettant une irrigation correcte des reins et des centres nerveux, pour leur permettre de fonctionner et de se détoxiquer.

En effet, dans le premier cas, il est remarquable que les signes de la série parkinsonienne imputable à l'intoxication oxycarbonée soient si vite disparus en quelques heures. Cette

action cardio-vasculaire permet et renforce l'action des autres médications plus spécifiques de ce genre d'intoxication.

Ces deux malades qui furent les seuls cas de l'année 1964 dans le Service, ont été rétablies et guéries sans aucune séquelle, et ceci rapidement et peut-être grâce à cette rapidité.

VI

Intoxications médicamenteuses chroniques et aiguës diverses *Intoxications neuroleptiques chroniques*

Madame D..., 52 ans, hospitalisée du 6-5 au 22-5-1964.

Cette malade, à la suite d'un traitement aux neuroleptiques reçu dans une clinique psycho-somatique, présentait un syndrome extrapyramidal constitué d'une hypertonie de tous les membres avec rigidité, du phénomène de la roue dentée du faciès marmoréen, des tremblements des extrémités légèrement volitionnels augmentés par l'hyperémotivité de fibrillation musculaire de la langue.

Cette malade était très apathique et très anxieuse. Elle reçoit :

Le 1^{er} jour : Equanil, 2 ampoules par jour, par voie intramusculaire; *Heptamyl*, 10 cc.

Le 2^e jour : en plus Artane 1/2 comprimé 3 fois par jour.

Le 3^e jour : régression nette du syndrome, mais rigidité encore notable. La dose d'Artane est doublée et on ajoute une prescription de Becilan à la dose de 3 comprimés par jour.

5 jours après : l'amélioration paraît stagner, on ajoute encore 2 Disipal.

8 jours après : disparition du syndrome, mais la réapparition de son fond psychotique nous fait adjoindre à la thérapeutique 3 comprimés de Largactil à 25 mg.

16 jours après : l'état physique est très satisfaisant, mais le syndrome psychiatrique oblige l'orientation de la malade en milieu spécialisé.

Nous retrouvons ici l'action bienfaisante et rapide de l'association Artane-*Heptamyl* préconisée par LE GUILLANT dans les formes à prédominance psycho-motrice. Aucune tendance à la défaillance cardio-vasculaire ne fut relevée au cours de son séjour dans le Service.

Intoxication neuroleptique aiguë

Mademoiselle F..., 19 ans, hospitalisée le 5-8-1964.

Cette jeune fille est admise dans le Service pour coma profond, après imprégnation volontaire de 25 à 30 comprimés de Nirvanil.

Le tableau clinique est le suivant : état comateux avec aréflexie et anesthésie totales. Les réflexes cornéens sont abolis. Pupilles en myosis. Hypotonie. Pas de troubles respiratoires. Elle reçoit une perfusion intraveineuse de : 1 litre de glucosé hypertonique à 10 % avec 2 ampoules d'*Heptamyl*, puis 500 cc de bicarbonaté à 14 ‰ avec 4 ampoules de Chophytol et 4 d'*Heptamyl*.

Dix heures après environ, la malade se réveille et reprend assez rapidement ses esprits. Elle nous signale qu'elle a traversé un épisode dépressif 15 jours auparavant à Paris, et d'autres tentatives d'autolyse. Le lendemain, après une nuit calme, nous l'adressons au Service de Psychiatrie de l'Hôpital Général à Clermont-Ferrand; la malade est dans d'excellentes conditions physiques. La guérison s'est révélée rapide et totale. L'*Heptamyl* a fait son office ici selon le même mécanisme déjà exposé.

Intoxication aiguë au phénergan

Mademoiselle L..., 16 ans, hospitalisée du 21-6-64 au 23-6-64.

Il s'agit ici d'une intoxication volontaire.

Trouvée par ses parents en état comateux chez elle, elle est admise d'urgence dans le Service. A son entrée, elle se présente dans un état de somnolence. Elle geint et réagit aux excitations cutanées. Elle reçoit alors une perfusion intraveineuse de 1 litre de sérum glucosé à 10 % avec Chophytol 2 ampoules + *Heptamyl* 2 ampoules. Trois heures après, le réveil est total, sans céphalée, ni autre trouble. Le lendemain, sa tension artérielle est largement pincée 9-6 1/2. Elle reçoit 3 comprimés d'*Heptamyl*, 1 suppositoire d'Equanil. Mais son comportement oppositionnel, voire agressif, nous la fait diriger sur le Centre Psychiatrique d'Yzeure.

L'*Heptamyl* a permis la polyurie éliminatrice du toxique et maintenant un état cardio-vasculaire satisfaisant.

Intoxication à l'optalidon

Mademoiselle B..., 18 ans, hospitalisée du 31-3-64 au 3-4-64.

Ingestion volontaire d'Optalidon à 0 h. La quantité est indéterminée.

Elle est admise dans le Service à 3 h 30, elle reçoit de l'eau de Vichy per os et 1 ampoule d'Apomorphine en sous-cutanée.

10 minutes après les vomissements se produisent peu abondamment et sans ramener de comprimés visibles dans le liquide gastrique. Une heure après la malade est très obnubilée avec agitation psycho-motrice, mydriase bilatérale. La tension artérielle est 8 1/2-6. Son pouls est petit, filant, rapide. Une perfusion de sérum bicarbonaté à 14 ‰ 250 cc avec 1 ampoule de Néosynéphrine est passée par voie intraveineuse. Au matin sa tension artérielle est à 14-7 avec conscience retrouvée, mais l'asthénie est intense et s'accompagne de céphalées. Un sérum glucosé isotonique à 5 ‰ 500 cc avec 2 ampoules d'*Heptamyl* est administré par voie intraveineuse. Trois heures après, la malade est tonique et ne se plaint plus de rien. Elle sort le 3, bien rétablie avec la promesse de ne plus recommencer. Ses examens biologiques, numération globulaire, taux d'urée sanguine, cytologie urinaire, sont satisfaisants.

Nous remarquons ici l'effet curatif du produit sur l'asthénie et les céphalées, séquelles immédiates de l'intoxication, et l'effet détoxiquant.

VII

Heptaminol et syndromes fonctionnels

Madame M., 50 ans, hospitalisée du 26-6-64 au 3-7-64.

Entrée pour crise de cholécystite aiguë, sur un fond de dystonie neuro-végétative ancien et important à prédominance anxieuse et psychasthénique.

Elle reçoit une perfusion intraveineuse de : sérum glucosé isotonique 500 cc avec Terramycine 2 ampoules, Sodothiol-Atropine 2 ampoules, *Heptamyl* 10 cc.

En 6 jours, amélioration de l'ensemble. Elle sort complètement rétablie après un séjour qui nous paraît très bref.

Madame D., 34 ans, hospitalisée du 21 au 30 mai, 5 enfants.

Psychasthénie très importante avec tendance dépressive, anxiété, boule d'angoisse, palpitations, crampes dans les membres inférieurs, céphalées occipitales et frontales, diminution subjective de l'acuité visuelle, gastralgies à titre de crampes.

Les divers examens entrepris ne révèlent qu'une petite hernie hiatale par glissement et des éléments de gastrite. Son traitement a comporté : Nozinan faible 4 comprimés, *Heptamyl* 10 cc par voie intramusculaire le matin. Haloperidol faible 30 gouttes en 3 prises quotidiennes. Priamide en gouttes, sous-nitrate de bismuth et Phosphalugel.

La malade sort très améliorée, capable de retrouver ses activités, avec un traitement d'entretien que lui fera son médecin traitant.

Madame C..., 21 ans, hospitalisée du 2-4-64 au 18-4-64.

Il s'agit d'une jeune femme qui eut trois grossesses successives, qui a été accablée par le surmenage, des problèmes financiers et conjugaux.

Elle se présente très maigre, psychasthénique, avec une grande fatigabilité et une véritable phobie de grossesses ultérieures. Cette femme a un retard de couches de plusieurs semaines, sans être enceinte, et souffre de ce que l'on appelle la petite insuffisance hépatique. Son traitement a été le suivant : Nozinan faible, 4 comprimés par jour, Bourget, Tofranil, Cycloestrol AH2, *Heptamyl* 10 cc en 1 I.V. Elle sort très améliorée et poursuivra ce traitement chez elle.

Madame F..., 35 ans, hospitalisée du 12 au 23 juin.

Cette malade nous est adressée pour un bilan général.

Les examens n'ont montré aucune organicité du syndrome, dont elle souffre depuis plusieurs années. Les troubles digestifs et urinaires atypiques, capricieux avec des céphalées, des sensations vertigineuses. Le psychisme nous paraît fragile, c'est une grande nerveuse surmenée. Elle reçoit : Biodynamine, Nozinan faible 4 comprimés, Calcibronat intraveineux, Amphosynthyl, *Heptamyl* 10 cc en intramusculaire tous les matins.

L'état général s'améliore rapidement et d'une façon spectaculaire. On l'adresse au psychiatre qu'elle avait déjà consulté et ceci sur sa demande.

Mademoiselle B..., 75 ans, hospitalisée du 12 juin au 26 août.

La patiente s'est fracturée la cheville droite, à la suite d'une chute par lipothymie. Elle est atteinte d'hypertension artérielle ancienne, accompagnée de tout le cortège fonctionnel qu'elle majore. Les lipothymies ont été très fréquentes. En outre, elle accuse divers troubles digestifs, qu'on pourrait classer dans le cadre de la dyspepsie hyposthénique. Son aspect physique et ses examens biologiques sont ceux d'une grande dénutrie.

Le traitement dans un premier temps comporte des antalgiques, des tranquillisants et de la Solutrutine-Papavérine. Au bout de 15 jours, non seulement aucune amélioration n'est visible, mais les troubles subjectifs s'enrichissent et la psychasthénie reste délabrante. On adjoint à cette thérapeutique *Heptamyl* 3 comprimés matin et soir. Début août, soit un mois après, l'amélioration timide courant juillet est nette. L'appétit a repris, le moral « est au beau fixe » et la malade sort le 20 pour rejoindre son domicile et ses activités. La maxima de sa tension artérielle n'a pas dépassé 18 au cours de son séjour.

Voilà un groupe de malades, qu'on aurait pu facilement alourdir, tant les malades de ce genre ont été nombreuses dans le Service. Nous avons retenu ces observations au hasard, et elles nous sont apparues suffisamment démonstratives.

Ces malades offrent des tableaux cliniques divers, qui seraient extrêmement riches, si l'on avait voulu décrire en détail tous les éléments.

Elles offrent toutes un caractère commun : la note de dysneurotonie végétative est importante et frappe celui qui les examine immédiatement; les épines irritatives sont retrouvées : hernie hiatale, dénutrition, artériosclérose, lithiasé vésiculaire, etc.

Les facteurs déclenchants ou aggravants sont aussi faciles à déceler : surmenage, grossesses répétées qui sont devenues abusives et indésirables pour la jeune femme, difficultés matérielles, conjugales et sociales. Ce sont toutes des femmes qui se plaignent depuis longtemps, pour qui tout a échoué, et qui traînent leur vie vaille que vaille, comme un boulet.

Il ne serait sûrement pas difficile de faire le décompte des arrêts de travail dont ces malades ont eu besoin.

Ces thérapeutiques qu'on leur a appliquées ont eu chez elles, un effet bienfaisant qu'elles se sont plu à reconnaître.

L'*Heptamyl* leur a été prescrit comme défatigant, correcteur des effets secondaires désagréables des « calmants » des neurosédatifs, comme psychotoniques, et comme véhicule des médications, comme si, en accroissant la vitesse circulatoire, l'*Heptamyl* favorisait le transport de ces substances, vers leur effecteurs périphériques, pour que ceux-ci en fassent leur profit complètement et plus rapidement.

CONCLUSIONS

Il s'agit d'un produit déjà connu, utilisé très fréquemment, pour lequel des travaux dans des disciplines diverses de la médecine ont été effectués jusqu'au cours de l'année 1964.

Mais l'*Heptaminol* semblait jusqu'alors n'être employé que dans certaines spécialités.

Nous allons tout d'abord les rappeler en fonction des propriétés thérapeutiques établies.

Il s'est avéré que ce produit fut utilisé largement :

Dans les Services de Cardiologie, d'anesthésie-réanimation, pour mettre en jeu :

- Les propriétés myocardiotoniques et vasculotropes.
- L'action réanimatrice cardiaque sans risque de fibrillation cardiaque.
- L'action sur le tonus, la force contractile du myocarde.
- L'action dilatatrice des coronaires et sur le débit coronaire.
- L'action sur le débit cardiaque,
- Les propriétés diurétiques : diurèse élevée de 100 % à la dose de 5 mg/kg en I.V.
- L'accroissement de la vitesse circulatoire jusqu'à 41.44 %.
- L'action hypotensive des pressions cavitaires droites, par vaso-dilatation pulmonaire et périphérique.
- L'action synergique avec les digitaliques, inhibant dans une certaine mesure les risques d'imprégnation.
- La relève de la maxima des hypotendus, qui ne se produit jamais chez les hypertendus.

— L'action antidyspnéisante.

Dans les Services de Neuro-Psychiatrie et Neuro-Chirurgie utilisant en plus des propriétés déjà citées, celles « antichoc », détoxiquantes (neurologie) et modificatrices, « rajeunissantes » du système nerveux.

Nous avons pensé que ce médicament pouvait être utilisé dans notre Service de Médecine Générale, aussi bien pour les « grands » malades qui dans un grand Centre Hospitalier auraient été traités dans les Services de Spécialités correspondantes, que pour des malades présentant des affections diverses, chroniques, qu'on serait tenté de qualifier de banales, tant elles sont courantes et peuplent la plus grande partie d'une clientèle, ou d'un Service de Médecine générale.

Pour le premier groupe (cardiologie, neurologie), nos résultats ont été comparables en tout point à ceux déjà publiés, rapportés ou communiqués. En plus, un cas clinique d'embole pulmonaire indiscutable, s'est vu rétabli rapidement, pour lequel on a évoqué à ce propos l'action préventive des grands accidents mortels qu'aurait ce produit.

Pour le deuxième groupe, le « tout venant » d'un Service de Médecine générale, il faut insister sur les exemples suivants :

1) Tout d'abord le cas des intoxications aiguës aux barbituriques, aux neuroleptiques, à l'oxyde de carbone, aux phénothiazines, où les comas traités dans le Service ne dépassèrent jamais 24 heures, étaient levés très rapidement. Nous n'avons jamais observé de séquelles rénales, cutanées, hématologiques, si ce n'est parfois les signes d'un syndrome psychiatrique pré-existant qui réapparaissait alors violemment, la sphère cérébrale étant entièrement libérée de l'influence des thérapeutiques antérieures.

Ce groupe a bien été l'illustration clinique des propriétés détoxiquantes, que les travaux histologiques russes de l'Université Kachtchenko avaient mis en évidence en 1963-64. L'*Heptaminol* s'est révélé ici, une médication spécifique et symptomatique des comas barbituriques et neuroleptiques.

2) Nous avons pensé ensuite à adjoindre cette médication aux thérapeutiques classiques des cachectiques, les misères physiologiques des séniles, des cancéreux. Nous avons obtenu

un relèvement de l'état général et par suite une reprise du goût de vivre très rapidement, plus rapidement dans la grande majorité des cas, que pour celles à qui l'on ne l'avait pas prescrite.

3) En outre, il faut rappeler que les états infectieux sévères, les asthénies symptomatiques d'affections anergisantes de l'antibiothérapie, de la thérapeutique neuroleptique et calmante ont été favorablement influencés.

Les indications de l'*Heptaminol* dégagées de ce faisceau de propriétés et de résultats cliniques peuvent alors être posées.

Nous rappellerons alors celles qui sont déjà connues :

- Toutes les défaillances cardiaques.
- Infarctus du myocarde, collapsus cardio-vasculaire.
- Insuffisance ventriculaire gauche.
- Asystolie (relais digitalique, diurétique), myocardites chroniques, séniles, post-infectieuses.
- Cœurs pulmonaires aigus et chroniques.
- Anesthésiologie et réanimation.
- Asphyxie, électrocution et hydrocution.
- Etats dépressifs au cours des traitements par les neuroleptiques.
- Asthénie des cures thermales, du surmenage sportif, des vieillards.

Nous posons en plus les indications suivantes :

- Intoxications aux barbituriques, neuroleptiques, phénothiazines, oxycarbonée (comas).
- Les états cachectiques.
- Les dystonies neuro-végétatives.
- Les états infectieux sévères du nourrisson au vieillard.

De l'emploi thérapeutique de notre expérimentation personnelle, il ressort que notre préférence pour la voie d'administration a été :

— L'intraveineuse directe 1 à 2 ampoules et parfois 3 ampoules par flacon de 250 cc chez l'adulte, renouvelable à la demande, et 1 ampoule à 5 cc dans les perfusions intraveineuses des tout-petits. Ce mode a été utilisé pour les urgences ou les grandes défaillances cardio-vasculaires, les comas des intoxiqués.

— La voie intramusculaire en association ou seule pour les cas de gravité moyenne, ou les traitements d'entretien. Cette médication est miscible à toutes les autres, sauf à celles contenant de l'acétone ou des acétates de méthyle. La tolérance y est parfaite.

— La voie orale, sous la forme de comprimés, a été peu employée. Nous avons prescrit jusqu'à 9 comprimés par jour en 3 prises, puis 6 les jours suivants et ceci pendant plusieurs semaines, pour constater une certaine efficacité.

La forme gouttes doit bientôt être possible et cette forme plus maniable pourra permettre de donner des doses plus fortes que celles des comprimés, sans avoir les ennuis de donner aux malades des comprimés en plus de ceux qu'on doit leur prescrire par ailleurs. Jamais la voie orale nous fit constater de troubles digestifs imputables au produit.

En conclusion d'ensemble, nous rappellerons l'atotoxicité plus que satisfaisante de l'*Heptaminol* puisque sa dose toxique est 1.000 fois la dose thérapeutique.

C'est une médication d'urgence pour les chocs, les collapsus cardio-vasculaires, l'œdème aigu du poumon. C'est une médication majeure employée seule dans les chutes tensionnelles à associer aux autres thérapeutiques majeures et spécifiques au cours des intoxications, des traitements digitaliques, des traitements neuroleptiques et antiparkinsoniens. C'est aussi une médication adjuvante, potentialisatrice des autres thérapeutiques de la manière suivante :

— Par l'accroissement de la vitesse circulatoire d'autant plus grande que celle-ci était ralentie, l'*Heptaminol* facilite l'irrigation médicamenteuse des organes qui doivent capter ces substances; c'est une irrigation d'apport.

— En augmentant la circulation capillaire au sein des organes eux-mêmes, ce produit permet à ceux-ci de pouvoir

d'avantage faire leur profit de ces drogues, et les détoxiquer éventuellement, d'autant plus que l'*Heptaminol* a ses propriétés propres de détoxication, ou de les éliminer; il en est ainsi du rein, où son pouvoir diurétique est accru par les propriétés diurétiques propres à ce produit.

Les formes d'administration diverses, les posologies fortes que l'on peut faire en raison de son atoxicité, et toutes ses propriétés thérapeutiques font de ce produit une médication de pratique de ville, aussi bien qu'une médication hospitalière.

De la pédiatrie à la gériatrie, c'est une médication aussi bien à l'usage des généralistes que des spécialistes.

Le 15 février 1965,
Le Président de Thèse,
C. BERNARD-GRIFFITHS.

Vu :
Le 16 février 1965.

Le Doyen,
R. CUVELIER.

Clermont-Ferrand, le 18 février 1965.
Vu et permis d'imprimer - N° 9/65
Le Recteur,
E. LAPALUS.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACCART. — Traitement de l'asthénie, séquelles de la cure thermique. — La Semaine des Hôpitaux, n° 28, 22 mars 1957, 3 p.
2. ANDREEV et D.D. IVANOV. — Données nouvelles sur la thérapie biogène en neuro-psychiatrie. Travaux originaux de l'Université Kachtchenko, Moscou. Traduction française chez Taffard, Bordeaux, 1964.
3. BEURRIER. — La fatigue. — Bulletin Médical du Ski, n° 4, juillet 1957, 6 p.
4. BILLON. — Notes sur l'étude pharmacodynamique de l'Heptamyl. Travail du Laboratoire de Physiologie des Laboratoires Delalande, Juin 1956, non publié.
5. BONTE. — La thérapeutique intraveineuse dans les états infectieux graves du nourrisson et de l'enfant. — Thèse, Lille, 1959.
6. BORENSTEIN, DABBAH, BARE. — Contribution à l'étude de la réserpine en psychiatrie. — Année Médico-Psychologique, t. 1, n° 4, avril 1956, p. 559.
7. BOURGEOIS. — Le chlorhydrate d'Heptaminol au cours des insuffisances cardiaques d'agression. Résultats cliniques en pratique chirurgicale. — Médecine et Hygiène, n° 512, 15 août 1961, p. 606.
8. BOYRE. — Association Emétine-Heptaminol dans le traitement de l'amibiase. Pour remédier à l'asthénie dans un traitement émétiné. — Thèse Bordeaux 1958.
9. CHAMPION. — A propos des problèmes posés par l'apragmatisme en milieu psychiatrique. Utilisation d'un médicament « défatigant » le chlorhydrate d'Heptaminol ou Heptamyl. Son emploi comme correcteur des neuroleptiques. — Thèse Paris 1961.
10. CHAUCHARD. — Effets des vibrations de basse fréquence sur les centres nerveux. — Presse Médicale, 68, n° 43, 1^{er} octobre 1960.
11. CHAUCHARD et MAZOUÉ. — Heptaminol et fatigue nerveuse. — Compte rendu à la Société de Biologie, n° 6, 1958, p. 923.
12. CRISTIAENS, DEHAENE, BONTE et LEFEBVRE. — La thérapeutique intraveineuse dans le traitement des broncho-pneumonies graves du nourrisson et de l'enfant. — Pédiatrie, XIV, 1959, pp. 725-732.
13. CRISTIAENS, DEHAENE, BONTE. — Traitement par perfusion continue dans les états infectieux sévères au cours de la première enfance. — Annales de Pédiatrie, 36^e année, 7-24 octobre, 1960.
14. CORABŒUF et BOISTEL. — Etude à l'aide de micro-électrodes intracellulaires de l'action d'un tonocardiaque: l'Amino 2 - Methyl 6 - Heptanol 6 sur le tissu nodal du cœur du chien. Compte rendu de la Société de Biologie, 147, mai 1953, p. 774.
15. CORCONDILAS ION. — Contribution à l'étude de la fatigue et de son traitement par le chlorhydrate d'Amino 2 - Methyl 6 - Heptanol 6. — Thèse Paris 1, 1960.

16. DABBAH. — La réserpine en psychiatrie hospitalière. — Thèse Montpellier, 1957, p. 47.
 17. DEBROISE. — La chronaxie au cours de la poliomyélite. — Semaine des Hôpitaux, 36^e année, n° 38-39, 18-28 août 1960.
 18. DELAUNAY. — Une arme nouvelle contre la fatigue des sportifs : le chlorhydrate d'Amino 2 - Méthyl 6 - Heptanol 6. — Médecine, Education physique et Sports, 1959, n° 3.
 19. DERNIER et CLOETENS. — Utilisation clinique du chlorhydrate d'Heptaminol et digitale. — Extrait de l'Hôpital n° 750, juillet 1964, 52^e année, pp. 601 à 604.
 20. DUCHE. — Intérêt thérapeutique de l'association chlorhydrate-Heptaminol et digitale. — Extrait de l'Hôpital n° 750, juillet 1964, 52^e année, pp. 601 à 604.
 21. FAVENNEC. — A propos de la correction de l'hypotension et de l'apragmatisme dans le syndrome neuroleptique. — Ouest Médical, 16^e année, n° 6, 25 mars 1963, p. 315.
 22. FAVEZ. — Propriétés thérapeutiques du chlorhydrate d'Heptaminol dans l'insuffisance respiratoire chronique. — Praxis, n° 6-8-2-62, pp. 145-147.
 23. FOUKS, LAINE et PAGAUD. — Indications et modalités d'administration des neuroleptiques classiques. — Année Médico-psychologique, t. 2, n° 5, décembre 1956, p. 880.
 24. FROMENTIN, AZAIS, RIBERY et ROSSAZA. — Myocardites émétiennes différées. — Communication à la Société de Médecine Militaire Française, 9 mai 1963.
 25. GAGNARD. — Le groupe mobile de réanimation et transfusion. — Vie et Bonté, septembre-octobre 1961, p. 19.
 26. GARRETT, OSWALD, GONSALVES MOREIRA. — Mécanismes des actions cardio-vasculaires des heptanolamines. — British Journal of Pharmacology and Chemotherapy, 1962, vol. 18, n° 1, p. 49.
 27. GIRAUD, LOUBATIERES, LATOUR. — Les propriétés cardiotoniques coronaro-dilatatrices, diurétiques et hypotensives droites (artères pulmonaires, ventricule droit) du chlorhydrate d'Amino 2 - Méthyl 6 - Heptanol 6. — Presse Médicale, 58, 1950, 66, 1165.
 28. GODEFROY et ASTIER. — Traitement des infections graves du nourrisson par perfusions par voie intra-tibiale. — Gazette Médicale de France, 2-9-62, p. 2-591.
 29. GUILLEMAN. — Les tonicardiaques non digitaliques. — Revue du Praticien, t. XI, n° 9-21-3-61.
 30. HIELY. — Médicaments et Montagne, Club Alpin Français, Section de Provence, n° 139, 3^e trimestre 1959, p. 25.
 31. KALB. — Indications générales posées par les insuffisances respiratoires aiguës. — Revue Lyonnaise de Médecine, t. 9, n° 8-304-60, p. 471.
 32. KAMMERER, DOREY, COLLARD. — Le chlorhydrate d'Heptaminol dans l'asthénie. Communications à la Réunion de Psychiatrie de l'Est, 3 décembre 1960.
 33. KAPOYANOPOULOS. — Heptamyl. Une nouvelle spécialité contre la fatigue musculaire. — Archives Sciences Médicales, Athènes, janvier 1962.
 34. LA BARRE. — A propos des substances modificatrices de l'action des hétérosides cardiotoniques. — Société de Biologie, 149, 202-204, janvier 1955.
- A propos de la vitesse de défixation de la digitoxine en présence

- du chlorhydrate d'Heptaminol. — Société de Biologie, t. CXLIX, mars 1955, p. 1073.
35. LABARRE et DUMONT. — Intoxication digitalique et chlorhydrate d'Heptaminol chez le cobaye. — Société de Biologie, t. CXLIX, mai 1955, p. 1073.
 36. LABORIT, COIRAULT, GUIOT. — Excitabilité neuro-musculaire. Signification physiologique et clinique. — Presse Médicale, mars 1957, n° 25.
 37. LAFLY. — Essai du chlorhydrate d'Heptaminol dans le traitement des insuffisances respiratoires des sujets âgés. — Thérapie, 17, 1962, 1-251, 1-259.
 38. LANDRY. — L'Heptaminol dans les carences sexuelles. — U.M. F.I.A., n° 2, 1964, pp. 61 à 67.
 39. LANGERON. — Sur l'emploi de l'Heptamyl en thérapeutique cardiaque. — La Semaine des Hôpitaux de Paris, 32, n° 10, décembre 1956.
 40. LANGERON, GIARD et ROUTIER. — Action de l'Heptamyl sur la pression des cavités droites chez l'homme. — Presse Médicales 65, 55, 10, 7, 55, 1287-1288.
 41. LANGERON, ROTIER. — Recherches cliniques sur l'Heptamyl dans certaines insuffisances cardiaques, 4, 8, 1956, 1371-1372.
 42. LE GUILLANT L. — Les syndromes neuroleptiques. II. Prévention et traitement. — Année Médico-psychologique, n° 2, février 1957.
 43. LE NIR. — Contribution à l'étude des effets thérapeutiques de la réserpine dans diverses affections psychiatriques. — Thèse Nantes, 1958.
 44. LERICHE, FONTAINE et PASCALIS. — Journal de Chirurgie, 1940, 56, 65, 77; Presse Médicale, 1940, 48, 390, 391.
 45. LIABOT et VIGNOT. — Une méthode de préparation du malade dans certaines techniques choquantes de pratiques neurologiques et psychiatriques.
 46. LOUBATIERES. — Aspects actuels de la pharmacodynamie de l'Amino 2 - Méthyl 6 - Heptanol 6. — Montpellier Médical, 44, n° 5, novembre 1953, 16 p.
 47. LOUBATIERES, BOUYARD. — Action du chlorhydrate d'Amino 2, Méthyl 6, Heptanol 6 sur la diurèse. — Journal de Physiologie, 42, 1950, pp. 616-618.
 48. LOUBATIERES, BOUYARD, SASSINE, MARIANI, FRUTEAU DE LACLOS. — Actions du chlorhydrate d'Heptaminol sur les effets cardio-vasculaires et curarissants de la D-Tubo-Curarine.
 49. LUTZ, JAEHN et SCHAEZEL. — Emploi du chlorhydrate d'Heptaminol comme adjuvant dans le traitement des alcooliques. — Progrès Médical n° 1, janvier 1959.
 50. MARQUARD, K.H. PIEPER. — Recherches sur l'action de l'Heptaminol. — Die Medizin Welten, n° 49, 1961, p. 2576.
 51. MANDAR. — Contributions à l'étude de l'heptaminol en chirurgie pulmonaire. — Cahiers d'Anesthésiologie, n° 3, t. 12, 1964.
 52. MARSH and HERRING D.A. — The comparative pharmacology of the hydroxy and methyl derivatives of 6 methyl-2-Heptylamine. S. Pharmacolo exp. Therap., 103, 178, 1951.
 53. MERLEN J.F. — Métabolisme du myocarde (application en médecine sportive). — Médecine, Education Physique et Sports, 1960, 1^{er} trimestre, p. 17.
 54. MORTIER. — Contribution à la correction des troubles cardio-vasculaires dus aux neuroleptiques: Utilisation de l'Heptaminol. — Thèse Paris 1963.

55. PASSA. — Intoxication oxycarbonée. — Encyclopédie médico-chirurgicale, 25, 258, t. Intoxication.
56. PELISSIER. — Coup d'œil sur les thérapeutiques du myocarde. — Communication H.E.L.P./GG 64-04.
57. PERNOT. — L'utilisation clinique du chlorhydrate d'Heptaminol au cours de l'insuffisance cardiaque grave. — Presse Médicale, 72^e année, n° 9, 22 février 1964, pp. 515-516.
58. PERNOT, PICCART J.M. et SILVAN. — Le chlorhydrate d'Heptaminol en réanimation cardio-vasculaire. — Communications aux Journées de Réanimation de Nancy, juin 1962.
59. PIERRE, MELON et GEORGES. — Recherche d'une protection par l'Heptaminol contre la dépression cardio-respiratoire due à deux barbituriques injectables (Penthiobarbital, Mebubarbital). — Anesthésie et Analgésie, XIII, n° 3, mai à juillet 1956, pp. 463-474.
60. PRIME et GAY. — Effets défavorables sur le cœur des barbituriques. — Encyclopédie Médico-chirurgicale, t. Intoxication 16040-A10 p. 9.
61. RISER, LABOUCARIE, KARKOUS et JORDA. — Bases actuelles du traitement du délirium-tremens. — Vie Médicale, 42-53, Noël 1961, p. 77.
62. ROBIN. — Nouvelles médications psycho-stimulantes. — Génie Médical, mai 1957.
63. ROUTIER. — Les insuffisances cardiaques apparemment primitives. Diagnostic pathogénie et traitement. — Thèse Lille 1958.
64. SCHERER. — Weber die urachen der Dyspnoe-Schweizmed. — Wschr., 91, 981, 1961.
65. SCHULER. — Traitement symptomatique d'une perte de connaissance. — La Vie Médicale, janvier 1963, p. 57.
66. SERRE L. — Expérimentation clinique dans le domaine de l'anesthésie. Réanimation d'une substance cardiotonique et réanimatrice : le chlorhydrate d'Heptaminol. — Actes de l'Institut d'Anesthésiologie, V, 1956, p. 149.
67. SLOAN. — L'hypoxie et les fortes doses de barbituriques (ou d'anesthésiques) sont nécessaires à l'obtention d'un arrêt du cœur par excitation vagale. — Encyclopédie Médico-chirurgicale, 16040 A 10, tome Intoxications.
68. VERNIN. — Une thérapeutique nouvelle dans la cure thermique de Bourbon-l'Archambault. — L'Hôpital n° 728, mai 1962.
69. VINCENZI, CULTERA, A. SANCON. — Emploi du 2 amino - 6 methyl - 6 heptanolo-chlorhydrate dans l'insuffisance coronaire. — Archivio di Pathologia et Chimica Medica (Bologne), vol. XXXIX, fasc. III, 1963, p. 219.
70. VOLTZ. — Résultats obtenus avec l'Heptamyl chez 35 jeunes sportifs. — Gazette de l'Hôpital, 133, 15, 31, 1961, p. 657-664.
71. WAREMBOURG et DUCLOUX. — Traitement des gripes graves. — Le Mouvement thérapeutique, n° 5, 6^e année, nov.-déc. 1961, p. 20.
72. WAREMBOURG, J.F. MERLEN, S. COGET. — Action détoxicante du chlorhydrate d'Heptaminol sur la fibre isolée de l'oreille gauche du lapin traitée par les digitaliques. — Lille Médical, 3, VIII, novembre 1963, p. 844-848.

